

MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA VACUNAS QUE SE DIRIGEN A CÉLULAS DENDRÍTICAS

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

5 [0001] Esta solicitud reclama la prioridad de las solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos No. 63/458,102, presentada el 8 de abril de 2023, y las solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos No. 63/587,231, presentada el 2 de octubre de 2023, las solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos No. 63/588,932, presentada el 9 de octubre de 2023, las solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos No. 63/549,343, presentada el 2 de
10 febrero de 2024, las solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos No. 63/575,093, presentada el 5 de abril de 2024, y la publicación de patente PCT, presentada el 8 de abril de 2024, intitulada “MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA LA NANOENTREGA QUE SE DIRIGE A CÉLULAS DENDRÍTICAS” (METHODS AND COMPOSITIONS FOR DENDRITIC CELL TARGETING NANO-DELIVERY). La totalidad de las solicitudes mencionadas anteriormente se
15 incorporan en este documento como referencia.

Listado de Secuencias

[0002] La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias, que se ha presentado electrónicamente en formato ASCII XML de conformidad con la Norma ST.26 y se incorpora por referencia en su totalidad. Esta copia en ASCII, creada el 5 de abril de 2024, se denomina A1000-
20 01100PCT-3_20240405_SeqListing.xml y tiene un tamaño de 168 bytes.

Campo de la Invención

[0003] La presente divulgación se refiere a formulaciones novedosas de vacunas para nanoadministración dirigida. Específicamente, la divulgación se refiere a composiciones y métodos dirigidos a formulaciones novedosas de vacunas con nanopartículas bifuncionales capaces de
25 administrar selectivamente una carga útil a una región deseada de un tejido o a un tipo de célula específico, incluyendo las células dendríticas.

Antecedentes de la Invención

[0004] La administración localizada mediante nanotecnología se ha utilizado ampliamente en aplicaciones científicas, industriales y clínicas. Se ha convertido cada vez más en una forma
30 prometedora de administrar fármacos, ya que proporciona ventajas, incluyendo mejora de la solubilidad y la penetración de las moléculas de los fármacos. En ejemplos recientes de las vacunas de ARNm desarrolladas contra los virus de COVID-19, en vista de la inestabilidad de las moléculas de ARNm y la necesidad de almacenarlas a baja temperatura (por ejemplo, a -70°C), se desarrollaron nanopartículas lipídicas (LNP, Lipid Nanoparticles) para encapsular y estabilizar las
35 moléculas de ARNm durante tanto el transporte como una vez inyectadas en el cuerpo humano. Las

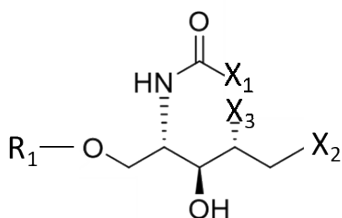
nanopartículas lipídicas suelen estar compuestas por varios tipos de lípidos. La relación de esos lípidos requiere un ajuste preciso, y la fabricación de las nanopartículas lipídicas puede ser costosa y, lo que es más importante, las nanopartículas lipídicas en general no pueden administrar las moléculas de ARNm con mucha selectividad localizada. Por lo tanto, existe una necesidad no

5 satisfecha de formulaciones novedosas de nanopartículas para vacunas con funcionalidad de administración selectiva.

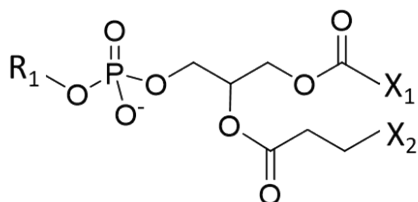
Breve Descripción de la Invención

[0005] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un compuesto bifuncional para formar una nanopartícula lipídica adecuada para formulaciones de vacunas farmacéuticas. El componente

10 comprende la fórmula:



Fórmula 1; o



Fórmula 2;

en donde R_1 comprende un grupo glicosilo sustituido o no sustituido;

en donde X_1 y X_2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-30} , alquenilo C_{1-30} , alquinilo C_{1-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o

25 $-(CH_2)_nX_4$, n es 0 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos; y

en donde X_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o hidroxilo.

30 [0006] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a una formulación para formar una nanopartícula lipídica, que comprende el compuesto de la presente divulgación, en donde el compuesto comprende 1 al 10% en mol de la composición.

[0007] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a una vacuna que se dirige a células dendríticas que comprende una nanopartícula lipídica y/o una formulación de nanopartículas

35 lipídicas. La nanopartícula lipídica y/o la formulación de nanopartículas lipídicas comprende una

membrana que define un espacio interior, en donde la membrana está formada de una pluralidad de componentes lipídicos que comprenden el compuesto de la presente divulgación.

[0008] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición/formulación de vacuna de nanotransportador de direccionamiento bifuncional, que comprende la nanopartícula lipídica de la presente divulgación.

[0009] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un kit y/o una mezcla de reactivos para preparar una nanopartícula lipídica, que comprende un primer reactivo, que comprende el compuesto de la presente divulgación; y un segundo reactivo, que comprende un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una mezcla de los mismos.

[0010] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un método de administración dirigida de carga útil inmunogénica en un sujeto que la necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la nanopartícula lipídica de direccionamiento de la presente divulgación en una formulación de vacuna farmacéuticamente aceptable, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos, y la carga útil está encapsulada por la nanopartícula lipídica.

[0011] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la nanopartícula lipídica de direccionamiento de la presente divulgación en una formulación de vacuna farmacéuticamente aceptable, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos, y la carga útil está encapsulada dentro de la nanopartícula lipídica; y en donde la carga útil es un agente inmunogénico/terapéutico o derivados de un agente inmunogénico/terapéutico.

[0012] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para reforzar una respuesta inmunitaria adaptativa, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la nanopartícula lipídica de direccionamiento de la presente divulgación en una formulación de vacuna farmacéuticamente aceptable, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos, y la carga útil está encapsulada dentro de la nanopartícula lipídica; y en donde la carga útil es inmunogénica o es derivada de una biomolécula inmunogénica.

[0013] En ciertas modalidades de la molécula bifuncional y las formulaciones de vacuna de la misma, la Fórmula 1 puede ser análogos/miméticos estructurales y/o funcionales con funcionalidades de direccionamiento a células, y la Fórmula 2 puede ser análogos/miméticos estructurales/funcionales con funcionalidades de inserción/anclaje en la membrana lipídica.

Breve Descripción de los Dibujos

[0014] La **Figura 1** proporciona una representación gráfica de los resultados del análisis de

clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS, Fluorescence-Activated Cell Sorting) que demuestran la eficacia de las modalidades inventivas ejemplares. Los experimentos demostraron la absorción de las formulaciones novedosas de nanoadministración que se dirigen a bisdemetoxicurcuminas (BDMC), de acuerdo con las modalidades de la presente divulgación, en comparación con las LNP tradicionales. Los valores positivos para fluoresceína isotiocianato (FITC+) mostrados en las figuras son intensidades fluorescentes en unidades arbitrarias (U.A.).

[0015] La **Figura 2** proporciona una representación gráfica de los resultados del análisis FACS que demuestran la eficacia de las formulaciones novedosas ejemplares que se dirigen a células dendríticas de la presente divulgación. Los experimentos mostraron la absorción de las formulaciones novedosas ejemplares que se dirigen a células dendríticas, de acuerdo con modalidades de la presente divulgación, que se dirigen a células dendríticas (DC, Dendritic Cell), células B y células T, en comparación con las LNP convencionales. Los valores FITC+ mostrados en las figuras son intensidades fluorescentes en unidades arbitrarias (U.A.).

[0016] La **Figura 3** proporciona una representación gráfica que muestra los resultados del análisis FACS que demuestran la eficacia de las formulaciones novedosas ejemplares que se dirigen a células dendríticas de la presente divulgación. Los experimentos mostraron la absorción de las formulaciones que se dirigen a células dendríticas, de acuerdo con modalidades de la presente divulgación que se dirigen a BDMC, en comparación con LNP convencionales. Los valores FITC+ mostrados en las figuras son intensidades fluorescentes en unidades arbitrarias (U.A.). 22-LNP representa la formulación de direccionamiento fabricada utilizando el compuesto 22 de la presente divulgación, y el porcentaje entre paréntesis indica la relación molar del compuesto 22. Asimismo, 23-LNP representa la formulación de direccionamiento fabricada utilizando el compuesto 23 de la presente divulgación, y el porcentaje entre paréntesis indica la relación molar del compuesto 23. El control negativo fue una LNP que no utiliza el compuesto/formulación de direccionamiento novedoso de la presente divulgación (es decir, la "LNP tradicional" como se describe en este documento).

[0017] La **Figura 4** proporciona una representación gráfica que muestra los resultados del análisis FACS que demuestran la eficacia de las formulaciones novedosas ejemplares que se dirigen a las células dendríticas de la presente divulgación. Los experimentos mostraron la transfección de las formulaciones de direccionamiento que se dirigen a BDMC en comparación con LNP sin el compuesto de la presente divulgación. Los valores FITC+ mostrados en las figuras son intensidades fluorescentes en unidades arbitrarias (U.A.). 22-LNP representa la formulación de direccionamiento fabricada utilizando el compuesto 22 de la presente divulgación, y el porcentaje entre paréntesis indica la relación molar del compuesto 22. Asimismo, 23-LNP representa la formulación de direccionamiento fabricada utilizando el compuesto 23 de la presente divulgación, y el porcentaje entre paréntesis indica la relación molar del compuesto 23. El control negativo fue una LNP formada

sin utilizar el compuesto/formulación de direccionamiento novedoso de la presente divulgación (es decir, la "LNP tradicional" como se describe en este documento).

[0018] La **Figura 5** proporciona una representación gráfica que demuestra la eficacia y la especificidad de direccionamiento de la formulación ejemplar con base en la distribución de las LNP de direccionamiento en un modelo animal. Las LNP transportaban un ARNm configurado para codificar una luciferasa en las células objeto de direccionamiento de los animales sometidos a prueba. El ensayo generaría una luminiscencia detectable si las LNP transfectaran con éxito las células y estas expresaran la luciferasa. Los resultados mostraron claramente el direccionamiento específico a tejido de tejido del bazo y linfático de la formulación ejemplar de direccionamiento, proporcionando de esta manera evidencia de la especificidad de las células inmunitarias (por ejemplo, las células dendríticas).

[0019] La **Figura 6** muestra el espectro de una resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) del compuesto 12 de la presente divulgación.

[0020] La **Figura 7** muestra el espectro de una resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C RMN) del compuesto 12 de la presente divulgación.

[0021] La **Figura 8** presenta gráficas de barras que muestran la inducción de interferón- γ (IFN γ) (A) e interleucina-4 (IL-4) (B) por la formulación ejemplar de LNP de direccionamiento de acuerdo con una modalidad de la presente divulgación in vivo. Los sueros se recogieron de animales experimentales 2 horas, 24 horas y 48 horas después de la administración.

[0022] La **Figura 9** muestra una representación gráfica que demuestra los efectos inhibidores de neutralización de las LNP ejemplares de la presente divulgación en comparación con las LNP de control. La inhibición de neutralización se evaluó frente a diferentes factores de dilución para mostrar la diferencia entre las muestras.

[0023] La **Figura 10** proporciona una gráfica de barras que demuestra que las LNP ejemplares de acuerdo con la presente divulgación, que transportan ARNm que codifica la proteína de espícula de tipo amplio, fueron capaces de invocar la producción de inmunoglobulina G (IgG) in vivo contra el virus de tipo salvaje y las cepas Delta y Ómicron del mismo.

[0024] La **Figura 11** muestra una gráfica de barras comparativa que demuestra el título de IgG (A) y la capacidad de neutralización (B) inducidos respectivamente por LNP disponibles comercialmente frente a la formulación de LNP formulada con base en, y/o construida con, compuestos ejemplares de acuerdo con modalidades de la presente divulgación. Ambos LNP portaban ARNm que codifica una proteína de espícula de tipo amplio.

[0025] La **Figura 12** muestra el espectro de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS, Liquid Chromatography-Mass Spectrometry) del compuesto 21 de la presente divulgación.

Descripción Detallada de la Invención

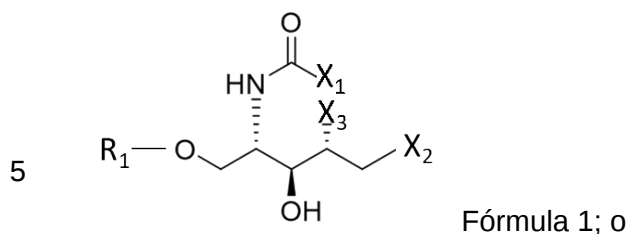
[0026] Las nanopartículas se han utilizado ampliamente en diferentes aplicaciones. Entre ellas, las nanopartículas lipídicas (por ejemplo, los liposomas) son los sistemas de administración de medicamentos más consolidados debido a su biocompatibilidad y biodegradabilidad. Un liposoma común tiene una estructura bicapa formada por fosfolípidos debido a sus propiedades anfipáticas.

5 La estructura bicapa (es decir, una membrana bicapa) encierra un espacio interior, que puede encapsular moléculas hidrófilas, mientras que la estructura bicapa en sí misma puede transportar moléculas hidrófobas. Las nanopartículas lipídicas (LNP) también son los vehículos más estudiados para la administración de ácidos nucleicos, tal como el ARN. Mediante la encapsulación, las LNP protegen los ácidos nucleicos de las nucleasas extracelulares, permitiendo de esta manera su
10 administración segura a las células.

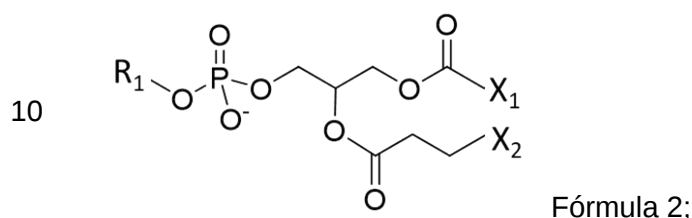
[0027] Las LNP comúnmente tienen cuatro tipos de componentes lipídicos en las relaciones deseadas: (i) lípidos auxiliares para encapsular la carga, (ii) lípidos ionizables para mejorar el escape endosomal y la administración, (iii) colesterol para promover la estabilidad, y (iv) polietilenglicol anclado a lípidos (PEG-lípido) para reducir el reconocimiento del sistema inmunitario y mejorar la
15 biodistribución. El colesterol y el PEG-lípido también pueden clasificarse como lípidos auxiliares. Las propiedades de un liposoma se pueden ajustar seleccionando los componentes lipídicos deseados o las relaciones de los mismos. Sin querer apegarnos a teorías, las porciones de direccionamiento también se pueden conjugar con los componentes lipídicos para proporcionar una administración selectiva.

20 **[0028] COMPUESTO LIPÍDICO DE DIRECCIONAMIENTO**

[0029] Un aspecto de la presente divulgación proporciona un compuesto para formar una formulación de nanopartículas lipídicas (LNP) adecuada para el direccionamiento a células específicas. En ciertas modalidades, el compuesto es un compuesto bifuncional que contiene una porción de direccionamiento a una célula basada en glucanos y una porción lipídica, que puede
25 incorporarse a una bicapa lipídica, tal como una LNP. En algunas modalidades, el compuesto bifuncional está diseñado para tener una porción de direccionamiento configurada para proporcionar funcionalidades de administración selectiva como parte de la molécula bifuncional y para tener una porción de cola lipídica ejemplar capaz de incorporarse en la membrana de doble capa lipídica de una formulación ejemplar, incluyendo una nanopartícula lipídica. El compuesto de la presente
30 divulgación puede tener una estructura de doble cola, que comprende dos estructuras extendidas (por ejemplo, el grupo X_1 y X_2 de más adelante). Al menos una de las dos estructuras extendidas se configura para incorporarse en una membrana bicapa de la nanopartícula lipídica formada. El término “incorporado en una bicapa” describe en este documento que al menos una porción de la estructura extendida se incorpora en la bicapa. En algunas modalidades, toda la estructura extendida
35 se incorpora en la bicapa, pero el término no se limita a ese escenario.



Fórmula 1; 0



Fórmula 2:

en donde R₁ comprende un grupo glicosilo sustituido o no sustituido; en donde X₁ y X₂ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o -(CH₂)_nX₄, n es 0 a 50, y X₄ es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X₄ es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N; y en donde X₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo.

[0031] Grupo R_1

[0032] *Funcionalidad de Dirección.* En ciertas modalidades, el grupo R_1 está configurado para proporcionar una funcionalidad de administración selectiva o administración de direccionamiento para la formulación de LNP ejemplar formada por el componente de la presente divulgación. En algunas modalidades, el grupo R_1 está configurado para dirigirse a una célula presentadora de antígenos (por ejemplo, una célula dendrítica). En algunas modalidades, la célula objetivo puede ser de otros tipos de células inmunitarias. En todavía otras modalidades, el objetivo puede ser cualquier célula biológica donde se haya diseñado la carga útil. En ciertas modalidades, el grupo R_1 está diseñado para tener una porción de direccionamiento, que puede ser un ligando de un receptor en una célula objetivo. Por ejemplo, el grupo R_1 podría estar configurado para dirigirse a no integrinas que capturan moléculas de adhesión intercelular 3 específicas de células dendríticas (DC-SIGN, Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin) de una célula dendrítica.

[0033] Sin querer limitarnos a la teoría, se cree que el manósido y el fucósido se pueden unir a una célula dendrítica (por ejemplo, mediante la unión a DC-SIGN) con especificidad. Por lo tanto, en algunas modalidades, el grupo R₁ comprende un manósido, un fucósido o ambos como la porción de direccionamiento. El manósido y/o el fucósido pueden ser una manosa terminal o un fucósido

terminal del grupo R_1 , lo que podría proporcionar mejores oportunidades para interactuar con una célula dendrítica.

[0034] En algunas otras modalidades, el grupo R_1 está configurado para dirigirse a la lectina tipo inmunoglobulina que se une al ácido siálico-1 (Siglec-1, Sialic Acid-Binding Immunoglobulin-like Lectin-1), de manera que el grupo glicosilo puede comprender 9-N-(4H-tieno[3,2-c]cromeno-2-carbamoyl)-Neu5Ac- α 2,3-Gal-GlcNAc. En algunas modalidades, el grupo R_1 está configurado para dirigirse a la Siglec-2, y el grupo glicosilo puede comprender 9-Bifenil Neu5Ac- α 2,6-Gal-GlcNAc. En algunas modalidades, el grupo R_1 está configurado para dirigirse a la Siglec-5/E, y el grupo glicosilo puede comprender Neu5Ac- α 2,3-Gal-GlcNAc.

[0035] En algunas modalidades, el grupo R_1 comprende una fórmula de R_2-R_A , en donde R_2 es el grupo glicosilo sustituido o no sustituido, y R_A es un grupo de fijación, y en donde el grupo de fijación es un arilo, un alquilo, una amida, una alquilamida, una combinación de los mismos, o un enlace covalente. En algunas modalidades, el arilo comprende 0 a 3 sustituyentes (por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes), en donde el sustituyente del arilo es un alquilo C_{1-6} , un haluro, o un haluro de alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, el grupo de fijación está configurado para proporcionar flexibilidades estructurales y/o facilitar la unión entre la porción de direccionamiento y el objetivo. En ciertas modalidades, R_2 está conjugado covalentemente con R_A en un carbono del grupo glicosilo, resultando en una O-glucosilación.

[0036] *Unión en condiciones ácidas.* En algunas modalidades, la unión entre el grupo glicosilo de R_1 y un objetivo está correlacionada con Ca^{2+} , y la coordinación del calcio podría disminuir en un entorno con pH bajo, lo que resultaría en una menor afinidad de unión. Por lo tanto, para proporcionar una mejor afinidad de unión en condiciones ácidas, el grupo de fijación puede comprender un grupo arilo. Sin querer apegarnos a teorías, el grupo arilo puede participar en interacciones de CH- π e hidrófobos que mejoran la unión en condiciones ácidas. El grupo arilo puede ser un benceno no sustituido o un benceno sustituido con un haluro o un haluro de alquilo (por ejemplo, un CF_3). En algunas modalidades, el grupo arilo se acoplado a la porción de direccionamiento. Por ejemplo, el grupo R_1 puede comprender un manósido O-arilo.

[0037] *Espaciador.* En algunas modalidades, el grupo de fijación de R_1 comprende un espaciador. El espaciador está configurado para proporcionar flexibilidad estructural a R_1 . Sin querer apegarnos a teorías, la flexibilidad permite que el grupo glicosilo de R_1 se mueva durante la interacción entre la porción de direccionamiento y el objetivo, facilitando de esta manera la unión entre ellos.

[0038] En ciertas modalidades, un espaciador preferido es biocompatible. En algunas modalidades, el espaciador iniciador comprende una porción de carbono saturado, una porción de polietilenglicol (PEG) o una combinación de las mismas. Por ejemplo, el espaciador puede ser una porción de polietilenglicol (PEG), formado por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 18, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50,

55, 60, 65 o 72 subunidades de (OCH₂CH₂), o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 2 a 72, 2 a 60, 2 a 48, 2 a 36, 2 a 24, 2 a 18, 2 a 15, 2 a 10, 4 a 72, 4 a 60, 4 a 48, 4 a 36, 4 a 24, 4 a 18, 4 a 15, 4 a 10, 8 a 72, 8 a 60, 8 a 48, 8 a 36, 8 a 24, 8 a 18, 8 a 15 u 8 a 10 subunidades de (OCH₂CH₂). En algunas modalidades, la porción PEG puede ser una estructura lineal, ramificada o en estrella.

[0039] *Configuración estructural.* En ciertas modalidades, el grupo glicosilo puede ser una estructura lineal o una estructura ramificada. En algunas modalidades, el grupo glicosilo puede tener una pluralidad de porciones de direccionamiento, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 porciones de direccionamiento. La pluralidad de porciones de direccionamiento puede acomodarse en una configuración lineal, ramificada o en estrella. Por ejemplo, el grupo glicosilo puede comprender un monomanósido, un dimanosido o un trimanosido, y cuando el grupo glicosilo comprende un trimanosido, el trimanosido puede ser de forma lineal o una estructura ramificada, tal como un α-1,3-α-1,6-trimanosido. En ciertas modalidades, se observa que una configuración ramificada (por ejemplo, una cabeza de glucano trimanosida) muestra una superior afinidad de unión a su receptor objetivo.

[0040] En algunas modalidades, el grupo R₁ es un grupo glicosilo sustituido. El grupo glicosilo puede comprender 1 a 6 sustituyentes, y cada sustituyente puede ser alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, halógeno, haluro de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amina, nitro, alquil amina C₁₋₆, amida, azido, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, sulfito o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el sustituyente se conjuga con un carbono del grupo glicosilo directamente o se conjuga con el carbono a través de una conjugación O-il (por ejemplo, reemplazando el hidrógeno del grupo hidroxilo en el carbono).

[0041] En ciertas modalidades, el sustituyente del grupo glicosilo se selecciona del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo de 5 miembros, cicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros, y una versión sustituida de los mismos, que comprende 1 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, haluro de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amina, nitro, alquilamina C₁₋₆, azido, amida, carboxilo, hidroxilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.

[0042] En algunas modalidades, el sustituyente del grupo glicosilo es un arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, un grupo fenilo sustituido o no sustituido. En ciertas modalidades, el arilo está sustituido con 1 a 6 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, haluro de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amina, nitro, alquilamina C₁₋₆, azido, amida, carboxilo, hidroxilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una versión

sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el sustituyente del grupo glicosilo es un fenilo (anillo de benceno) sustituido con OH, CH₃, NH₂, CF₃, OCH₃, F, Br, Cl, NO₂, N₃ o una combinación de los mismos. Por ejemplo, el anillo de benceno sustituido puede ser un grupo fenol.

5 **[0043]** En algunas modalidades, el grupo R₁ es un monomanósido sustituido con 1 a 6 sustituyentes, y cada sustituyente puede ser alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, halógeno, haluro de alquilo C₁₋₆, amina, alquil amina C₁₋₆, amida, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, sulfito o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, el grupo R₁ es un monomanósido sustituido con un primer sustituyente y un segundo sustituyente; cada uno del primer
10 y segundo sustituyentes se selecciona independientemente de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, halógeno, haluro de alquilo C₁₋₆, amina, alquilamina C₁₋₆, amida, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y sulfito.

[0044] En algunas modalidades, el grupo R₁ comprende un primer manósido y un segundo manósido. Cada uno del primer manósido y el segundo manósido es sustituido independientemente
15 con 1 a 6 sustituyentes, y cada sustituyente puede ser alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, halógeno, haluro de alquilo C₁₋₆, amina, alquilamina C₁₋₆, amida, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, sulfito o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos.

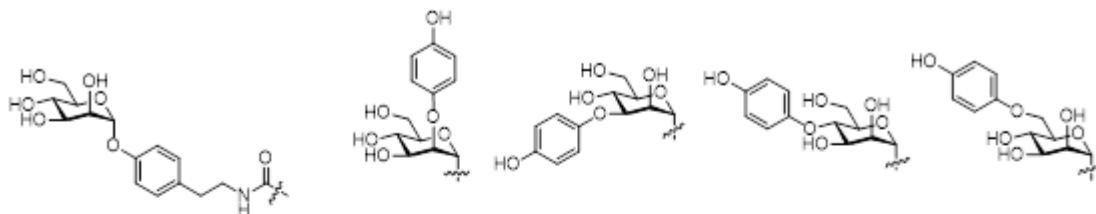
[0045] *Afinidad de unión.* En algunas modalidades, la afinidad de unión entre el grupo glicosilo de R₁ y un objetivo se puede definir con una constante de disociación (K_D). En algunas modalidades, la
20 K_D con pH 7.4 puede ser 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1250, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500, 3000, 3250, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4750, 5000, 5250, 5500, 5750, 6000, 6250, 6500, 6750, 7000, 7250, 7500, 7750, u 8000 nM, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 5 a 8000, 5 a 7000, 5 a 6000, 5 a 5000, 5 a 4000, 5 a 3000, 5 a 2500, 5 a 2000, 5 a 1500, 5 a 1250, 5 a 1000, 5 a 900,
25 5 a 800, 5 a 700, 5 a 600, 5 a 500, 5 a 400, 5 a 300, 5 a 200, 5 a 150, 5 a 100, 5 a 75, 5 a 50, 5 a 30, 5 a 20, 10 a 8000, 10 a 7000, 10 a 6000, 10 a 5000, 10 a 4000, 10 a 3000, 10 a 2500, 10 a 2000, 10 a 1500, 10 a 1250, 10 a 1000, 10 a 900, 10 a 800, 10 a 700, 10 a 600, 10 a 500, 10 a 400, 10 a 300, 10 a 200, 10 a 150, 10 a 100, 10 a 75, 10 a 50, 10 a 30 o 10 a 20 nM.

[0046] En algunas otras modalidades, la K_D con pH 5 puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50,
30 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1250, 1500, 1750 o 2000 nM, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 1 a 2000, 1 a 1500, 1 a 1000, 1 a 900, 1 a 800, 1 a 750, 1 a 700, 1 a 650, 1 a 600, 1 a 550, 1 a 500, 1 a 450, 1 a 400, 1 a 350, 1 a 300, 1 a 250, 1 a 200, 1 a 150, 1 a 100, 1 a 75, 1 a 50, 1 a 40, 1 a 30, 1 a 20, 1 a 10, o a 5, 5 a 2000, 5 a 1500, 5 a 1000, 5 a 900, 5 a 800, 5 a 750, 5 a 700, 5 a 650, 5 a 600, 5 a 550, 5 a 500, 5 a 450, 5 a 400, 5 a 350, 5 a 300, 5 a 250, 5 a 200, 5 a 150, 5 a 100,
35

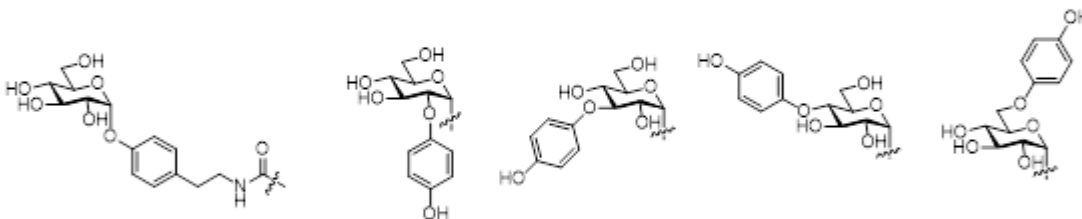
5 a 75, 5 a 50, 5 a 40, 5 a 30, 5 a 20, 5 a 10 nM.

[0047] *Ejemplos.* En algunas modalidades, el grupo R_1 se selecciona del grupo que consiste en (cada estructura mostrada más adelante es independiente de las demás, a pesar de estar separada o no, utilizando un punto y coma, de una estructura adyacente):

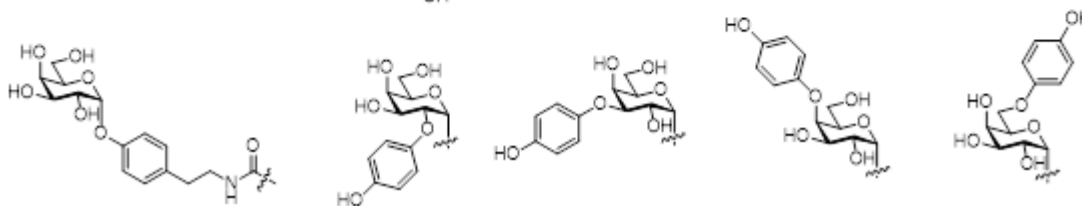
5



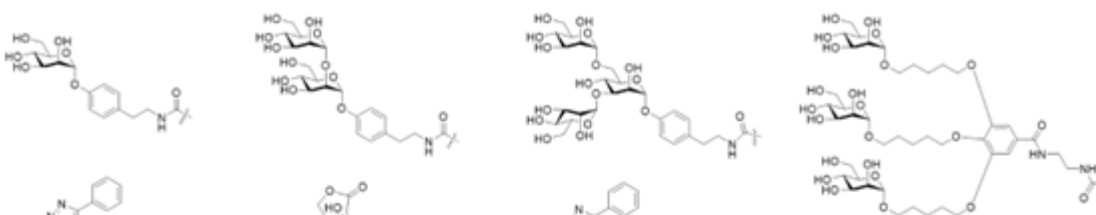
10



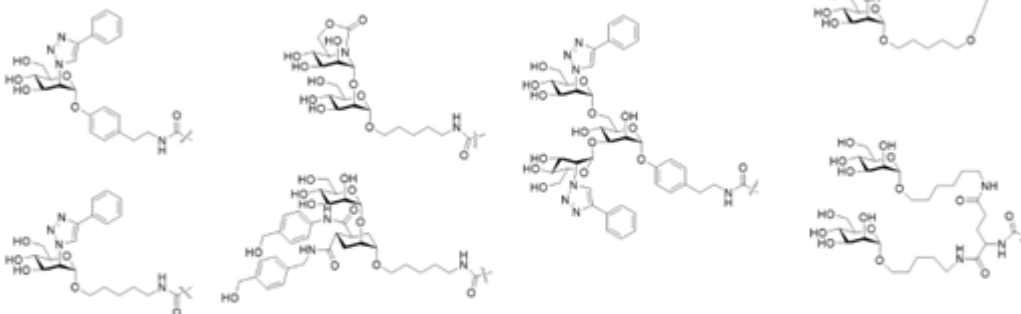
15



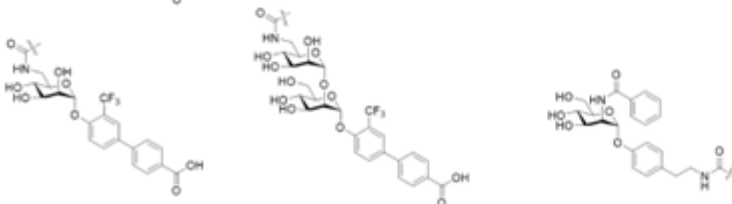
20



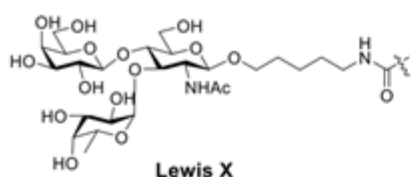
25



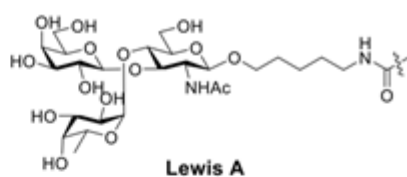
30



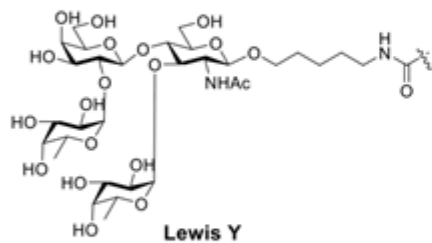
35



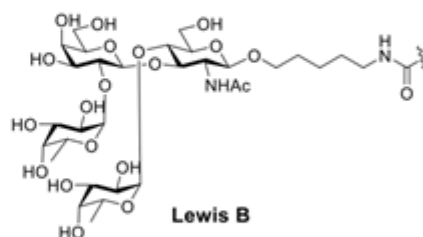
Lewis X



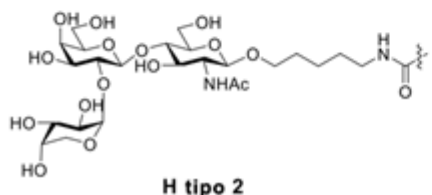
Lewis A



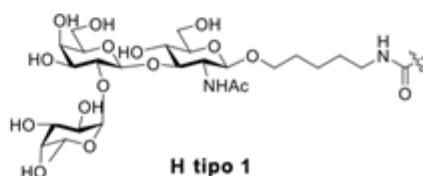
Lewis Y



Lewis B

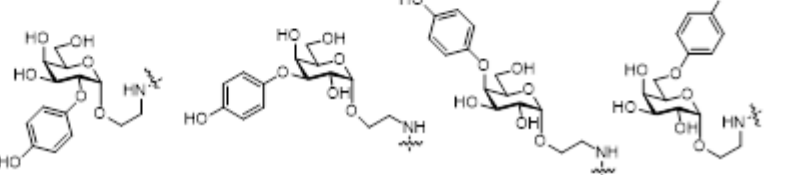
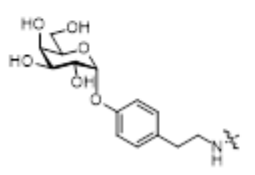
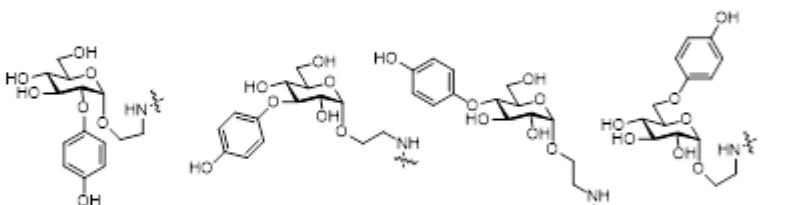
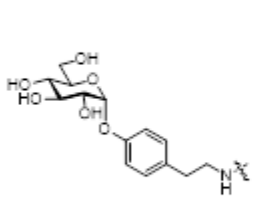
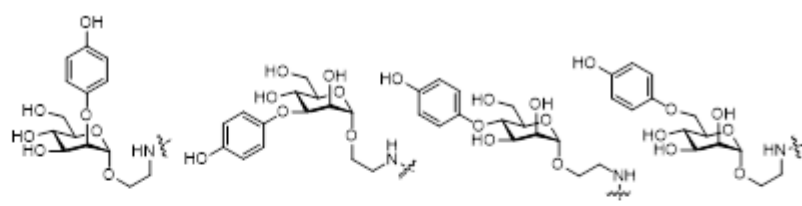
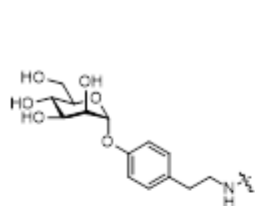


H tipo 2

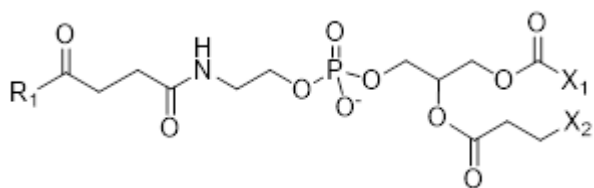


H tipo 1

y

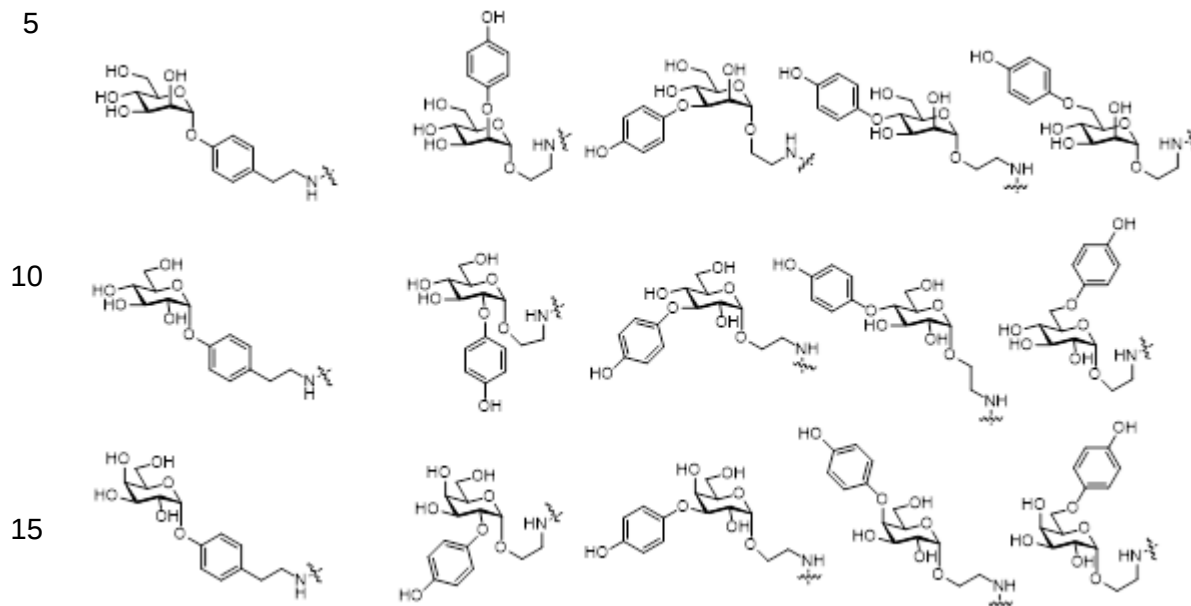


[0048] En algunas modalidades, el compuesto de la presente divulgación tiene la estructura mostrada en la Fórmula 3:



Fórmula 3; y

en donde el grupo R_1 se selecciona del grupo que consiste en (cada estructura mostrada más adelante es independiente de las demás, a pesar de estar separada o no, utilizando un punto y coma, de una estructura adyacente):



[0049] X_1 y X_2

[0050] X_1 y X_2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-30} , alquenilo C_{1-30} , alquinilo C_{1-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 0 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos. Sin querer apegarnos a teorías, al menos uno de los grupos X_1 y X_2 está diseñado para proporcionar al compuesto de la presente divulgación la hidrofobicidad deseada.

[0051] En algunas modalidades, al menos uno de X_1 y X_2 comprende una cadena de hidrocarburos saturados, que comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 carbonos, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 2 a 30, 2 a 28, 2 a 26, 2 a 24, 2 a 20, de 2 a 18, 2 a 15, 2 a 12, 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6, 2 a 4, 3 a 30, 3 a 28, 3 a 26, 3 a 24, 3 a 20, 3 a 18, 3 a 15, 3 a 14, 3 a 13, 3 a 12, 3 a 11, 3 a 10, 3 a 9, 3 a 8, 3 a 7, 3 a 6, 3 a 5, 4 a 30, 4 a 28, 4 a 26, 4 a 24, 4 a 20, 4 a 18, 4 a 15, 4 a 14, 4 a 13, 4 a 12, 4 a 11, 4 a 10, 4 a 9, 4 a 8, 4 a 7, 4 a 6, 6 a 15, 6 a 14, 6 a 13, 6 a 12, 6 a 11, 6 a 10, 6 a 9, 6 a 8, 10 a 30, 10 a 20, 15 a 30, 15 a 28, 15 a 26 o 15 a 20 átomos de carbono.

[0052] En algunas modalidades, X_1 y X_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{4-30} , alquenilo C_{4-30} , alquinilo C_{4-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 4 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, un grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos,

siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

[0053] En algunas modalidades, X_1 y X_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{8-30} , alquenilo C_{8-30} , alquinilo C_{8-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es

5 8 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, un grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

[0054] En algunas modalidades, cuando uno de X_1 y X_2 es hidrógeno, el otro no es hidrógeno. En algunas modalidades, cuando uno de X_1 y X_2 es hidrógeno, el otro comprende una cadena de
10 hidrocarburos saturados, que comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 carbonos, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 2 a 30, 2 a 28, 2 a 26, 2 a 24, 2 a 20, 2 a 18, 2 a 15, 2 a 12, 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6, 2 a 4, 3 a 30, 3 a 28, 3 a 26, 3 a 24, 3 a 20, 3 a 18, 3 a 15, 3 a 14, 3 a 13, 3 a 12, 3 a 11, 3 a 10, 3 a 9, 3 a 8, 3 a 7, 3 a 6, 3 a 5, 4 a 30, 4 a 28, 4 a 26, 4 a 24, 4 a 20, 4 a 18, 4 a 15, 4 a 14,
15 4 a 13, 4 a 12, 4 a 11, 4 a 10, 4 a 9, 4 a 8, 4 a 7, 4 a 6, 6 a 15, 6 a 14, 6 a 13, 6 a 12, 6 a 11, 6 a 10, 6 a 9, 6 a 8, 10 a 30, 10 a 20, 15 a 30, 15 a 28, 15 a 26 o 15 a 20 átomos de carbono. En algunas modalidades, uno de X_1 y X_2 es alquilo C_{15-30} y el otro es $-(CH_2)_nX_4$, como se ha definido anteriormente.

[0055] En algunas modalidades, X_4 es un arilo, ariloxi, un grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una combinación de los mismos, y en donde X_4 comprende 0 a 6 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo halógeno C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} . En ciertas modalidades, X_4 comprende 1 a 3 sustituyentes. El sustituyente puede ser, pero sin estar limitado a, CH_3 , CF_3 , F, o OCH_3 .

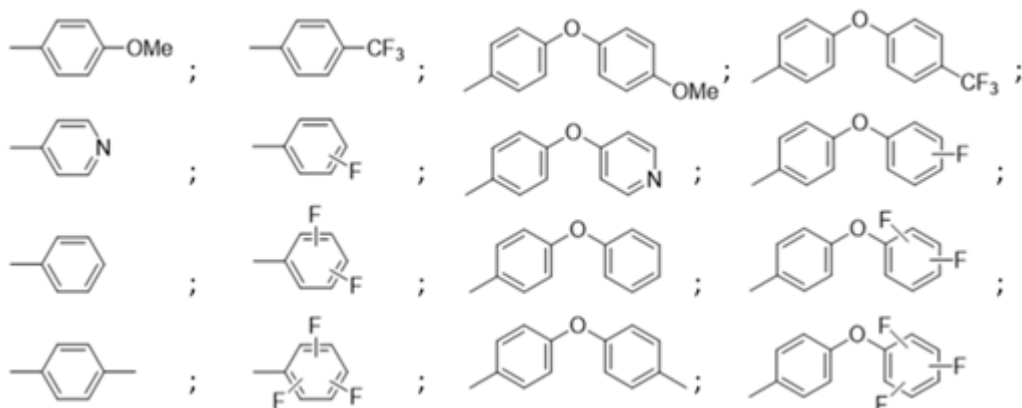
[0056] En algunas modalidades, X_4 es $-R_3-O-R_4$, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente
25 arilo, grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cada uno comprendiendo 0 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo halógeno C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

[0057] En ciertas modalidades, X_4 se selecciona del grupo que consiste en:

30

35

5

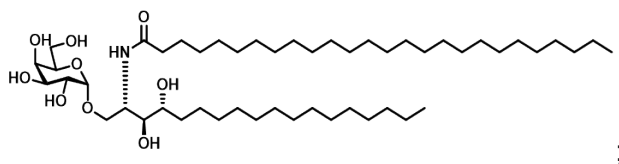


10

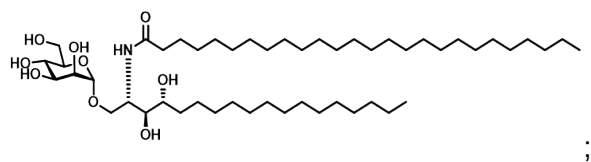
[0058] Compuesto Ejemplar de la Presente Divulgación

[0059] En esta sección se enumeran algunas estructuras ejemplares del compuesto de la presente divulgación. Sin embargo, la presente divulgación no se limita a las estructuras ejemplares enumeradas a continuación o en la especificación. En algunas modalidades, el compuesto de la presente divulgación no comprende el glucolípidio C34 ni la α -galactosilceramida (α -GalCer).

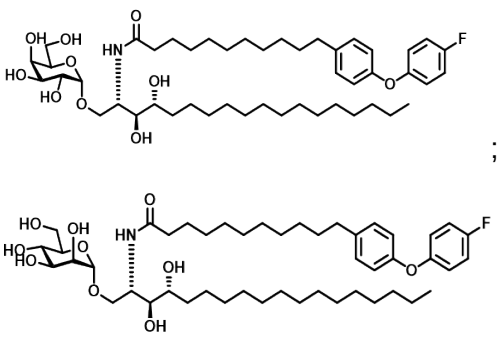
15



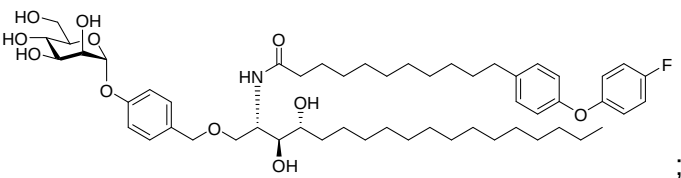
20



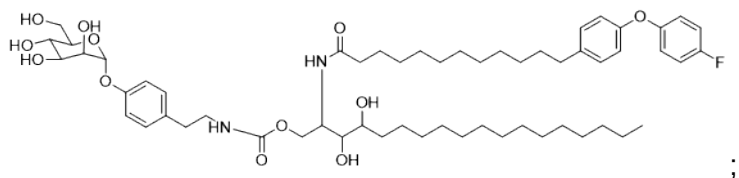
25



30

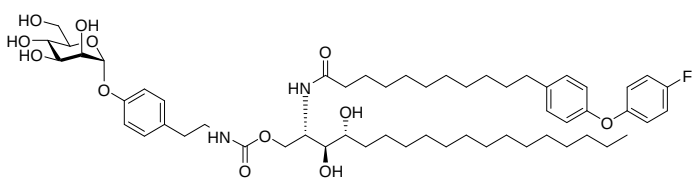


35



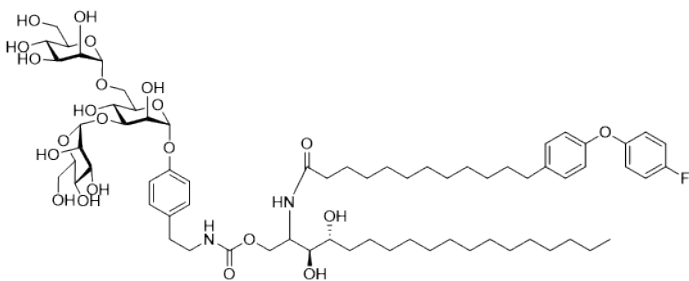
;

5



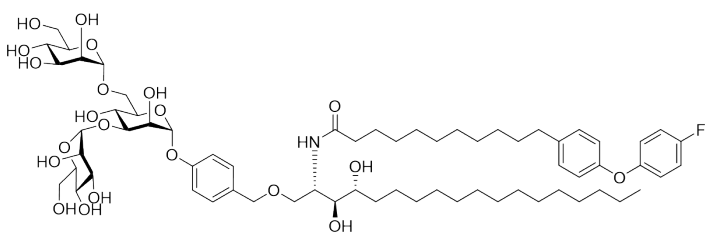
;

10



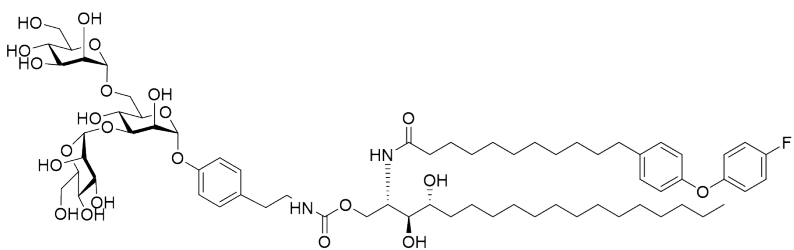
;

15



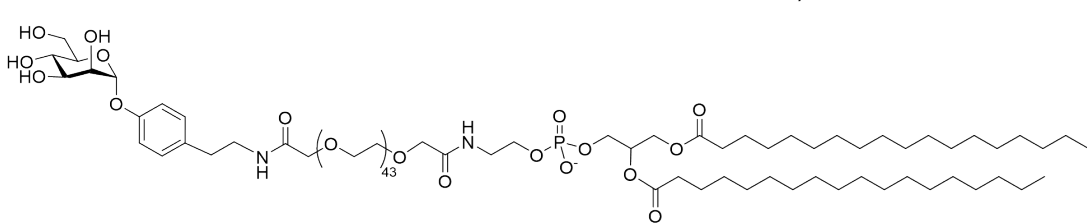
;

20



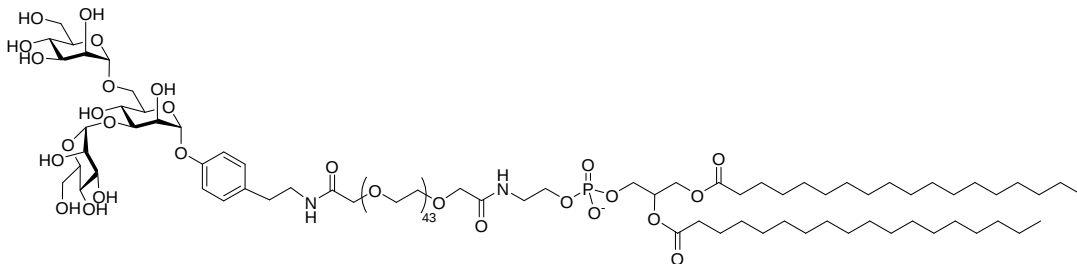
;

25



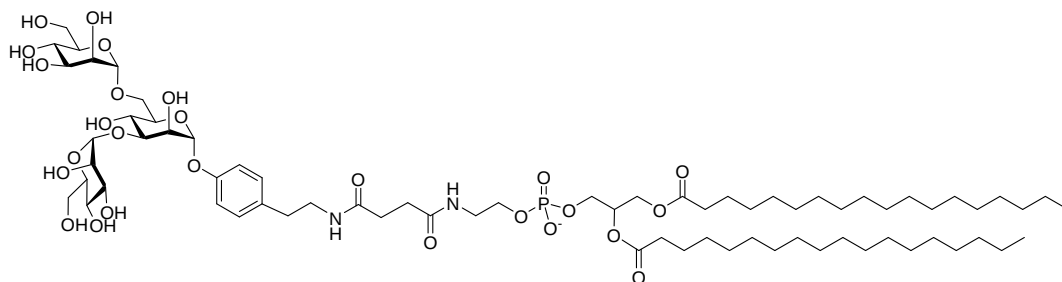
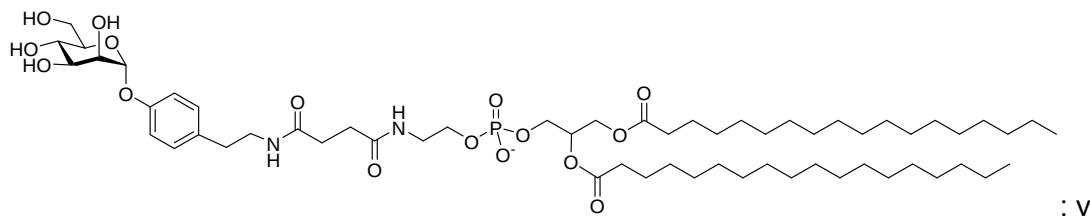
;

30



;

35



[0060] COMPOSICIÓN PARA FORMAR UNA NANOPARTÍCULA LIPÍDICA

[0061] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición que comprende el compuesto de la presente divulgación. En algunas modalidades, el compuesto comprende un 1 a un 10% en mol de la composición. En ciertas modalidades, el compuesto comprende aproximadamente un 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10% en mol de la composición, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 1 al 10% en mol, 1 al 9% en mol, 1 al 8% en mol, 1 al 7% en mol, 1 al 6% en mol, 1 al 5% en mol, 1 al 4% en mol, 1 al 3% en mol, 1 al 2% en mol, 2 al 10% en mol, 2 al 9% en mol, 2 al 8% en mol, 2 al 7% en mol, 2 al 6% en mol, 2 al 5% en mol, 2 al 4% en mol, 2 al 3% en mol, 3 al 10% en mol, 3 al 9% en mol, 3 al 8% en mol, 3 al 7% en mol, 3 al 6% en mol, 3 al 5% en mol, 3 al 4% en mol, 4 al 10% en mol, 4 al 9% en mol, 4 al 8% en mol, 4 al 7% en mol, 4 al 6% en mol, 4 al 5% en mol, 5 al 10% en mol, 5 al 9% en mol, 5 al 8% en mol, 5 al 7% en mol o 5 al 6% en mol de la composición.

[0062] En algunas modalidades, la composición podría comprender un primer compuesto de la presente divulgación y un segundo compuesto de la presente divulgación. En algunas modalidades, la composición podría comprender más de uno, dos o tres compuestos, cada uno independientemente de acuerdo con el compuesto de la presente divulgación. El primer compuesto, el segundo compuesto, o cualquiera, o cualquiera de los dos de los más de uno, dos o tres compuestos pueden diseñarse para tener la misma porción de direccionamiento del grupo R_1 , diferentes porciones de direccionamiento del grupo R_1 que se dirigen al mismo objetivo, o diferentes porciones de direccionamiento del grupo R_1 que se dirigen a diferentes objetivos.

[0063] En algunas modalidades, la composición está configurada para formar una nanopartícula lipídica. Se espera que la nanopartícula lipídica formada, en algunas modalidades, realice la administración contribuida por el compuesto de la presente divulgación. En algunas

modalidades, la composición configurada para formar una nanopartícula lipídica podría comprender además un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una mezcla de los mismos. En algunas modalidades, el lípido ionizable comprende 30 al 60% en mol de la composición, el lípido auxiliar comprende 5 al 60% en mol de la composición y el porcentaje restante es un transportador o un disolvente.

- 5 **[0064]** En algunas modalidades, la composición comprende además una carga útil (es decir, una carga), que se describe detalladamente más adelante. En ciertas modalidades, la carga útil es una primera carga útil, y la composición encapsula además una segunda carga útil. La primera carga útil y la segunda carga útil pueden ser iguales o diferentes.

[0065] *Lípido ionizable.*

- 10 **[0066]** En algunas modalidades, el lípido ionizable estaría cargado positivamente en un entorno con pH bajo. Esta característica facilita la encapsulación de moléculas cargadas, tal como el ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ARN), y el escape endosomal, que permite la liberación eficiente de la carga útil en el citoplasma. En algunas modalidades, el lípido ionizable sería neutro en un entorno con pH fisiológico, reduciendo de esta manera los posibles efectos tóxicos para un organismo vivo.
- 15 En algunas modalidades, el lípido ionizable comprende entre 30 al 60% en mol de la composición. En ciertas modalidades, el lípido ionizable comprende aproximadamente el 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60% en mol de la composición, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 30 al 60% en mol, 30 al 55% en mol, 30 al 50% en mol, 30 al 45% en mol, 30 al 40% en mol, 30 al 35% en mol, 35 al 60% en mol, 35 al 55% en mol, 35 al 50% en mol, 35 al 45% en mol, 35 al 40% en mol, 40 al 60% en mol, 40 al 55% en mol, 40 al 50% en mol, 40 al 45% en mol, 45 al 60% en mol, 45 al 55% en mol, 45 al 50% en mol o 50 al 60% en mol de la composición. En algunas modalidades, el lípido ionizable comprende, pero sin estar limitado a, heptadecano-9-il 8-[2-hidroxietyl-(6-oxo-6-undecoxihexil)amino]octanoato (SM-102™), (4-hidroxibutil)azanediil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315™, Pfizer), o una
- 20 combinación de los mismos.
- 25

[0067] *Lípido auxiliar.*

- [0068]** Un lípido auxiliar es un lípido utilizado para aumentar la estabilidad y la fluidez de partícula de las nanopartículas lipídicas. Un lípido auxiliar puede ser, pero sin estar limitado a, fosfatidilcolina, colesterol o un derivado de los mismos, un polietilenglicol-lípido (PEG-lípido) o una mezcla de los
- 30 mismos. Sin querer apegarnos a teorías, la fosfatidilcolina puede ayudar a aumentar la estabilidad de la bicapa de la nanopartícula lipídica y puede reducir la unión no específica; el colesterol puede llenar los espacios entre los componentes lipídicos que forman las nanopartículas lipídicas y mejorar de esta manera la estabilidad de las partículas modulando la integridad y la rigidez de la membrana; los lípidos PEGilados (PEG lípidos) pueden mejorar la estabilidad coloidal y el tiempo de circulación
- 35 de las nanopartículas lipídicas in vivo.

- [0069]** En algunas modalidades, el lípido auxiliar comprende 5 al 60% en mol de la composición. En ciertas modalidades, el lípido auxiliar comprende aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 y 60% en mol de la composición, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 5 al 60% en mol, 5 al 55% en mol, 5 al 50% en mol, 5 al 45% en mol, 5 al 40% en mol, 5 al 35% en mol, 5 al 30% en mol, 5 al 25% en mol, 5 al 20% en mol, 5 al 15% en mol, 5 al 10% en mol, 10 al 60% en mol, 10 al 55% en mol, 10 al 50% en mol, 10 al 45% en mol, 10 al 40% en mol, 10 al 35% en mol, 10 al 30% en mol, 10 al 25% en mol, 10 al 20% en mol, 10 al 15% en mol, 15 al 60% en mol, 15 al 55% en mol, 15 al 50% en mol, 15 al 45% en mol, 15 al 40% en mol, 15 al 35% en mol, 15 al 30% en mol, 15 al 25% en mol, 15 al 20% en mol, 20 al 60% en mol, 20 al 55% en mol, 20 al 50% en mol, 20 al 45% en mol, 20 al 40% en mol, 20 al 35% en mol, 20 al 30% en mol, 20 al 25% en mol, 25 al 60% en mol, 25 al 55% en mol, 25 al 50% en mol, 25 al 45% en mol, 25 al 40% en mol, 25 al 35% en mol, 25 al 30% en mol, 30 al 60% en mol, 30 al 55% en mol, 30 al 50% en mol, 30 al 45% en mol, 30 al 40% en mol, 30 al 35% en mol, 40 al 60% en mol, 40 al 55% en mol, 40 al 50% en mol, 40 al 45% en mol, 50 al 55% en mol o 50 al 60% en mol de la composición.
- [0070]** *Fosfatidilcolina*. En algunas modalidades, la fosfatidilcolina comprende 5 al 10% en mol de la composición. En ciertas modalidades, la fosfatidilcolina comprende aproximadamente un 5, 6, 7, 8, 9 o 10% en mol de la composición, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 5 al 10% en mol, 5 al 9% en mol, 5 al 8% en mol, 5 al 7% en mol, 5 al 6% en mol, 6 al 10% en mol, 6 al 9% en mol, 6 al 8% en mol, 6 al 7% en mol, 7 al 10% en mol, 7 al 9% en mol, 7 al 8% en mol, 8 al 10% en mol, 8 al 9% en mol o 9 al 10% en mol de la composición. Ejemplos de fosfatidilcolina incluyen pero sin estar limitados a, la distearoilfosfatidilcolina (DSPC), la dioleoilfosfatidiletanolamina (DPOE) o una mezcla de las mismas.
- [0071]** *Colesterol*. En algunas modalidades, el colesterol o un derivado del mismo comprende 30 al 40% en mol de la composición. En ciertas modalidades, el colesterol o un derivado del mismo comprende aproximadamente el 30, 32, 34, 36, 38 o 40% en mol de la composición, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos anteriores, tal como 30 al 40% en mol, 30 al 38% en mol, 30 al 36% en mol, 30 al 34% en mol, 30 al 32% en mol, 32 al 40% en mol, 32 al 38% en mol, 32 al 36% en mol, 32 al 34% en mol, 34 al 40% en mol, 34 al 38% en mol, 34 al 36% en mol, 36 al 40% en mol, 36 al 38% en mol o 38 al 40% en mol de la composición. Ejemplos del colesterol o un derivado del mismo incluyen, pero sin estar limitados a, colesterol, campesterol, beta-sitosterol, brassicasterol, ergosterol, deshidroergosterol, estigmasterol, fucosterol, HCl de DC-colesterol, colesterol con grupo de hidroxilo (OH-Chol), colesterol con carbamoil de aminopropano hidroxietilo (HAPC-Chol, Hydroxyethyl Aminopropane Carbamoyl Cholesterol), colesterol con carbamoil de aminopropano monohidroxietilo (MHAPC-Chol, Mono-Hydroxyethyl Aminopropane Carbamoyl Cholesterol), colesterol con carbamoil de aminopropano dimetil hidroxietilo (DMHAPC-Chol, Di-

Methyl Hydroxyethyl Aminopropane Carbamoyl Cholesterol), colesterol con carbamoil de di-metil propil amino (DMPAC-Chol, Di-Methyl Propyl Amino Carbamoyl Cholesterol), cloroformiato de colesterilo, GL67, miristato de colesterilo, oleato de colesterilo, nervonato de colesterilo, LC10, hemisuccinato de colesterilo, ácido (3 β ,5 β)-3-hidroxicolano-24-oico, colesterol alquino, colesterol

5 27-alquino, Alquino de E-colesterol, sal trifluoroacetato (Dios-Arg, 2H-Cho-Arg o Cho-Arg), o una mezcla de los mismos.

[0072] PEG-lípido. En algunas modalidades, el PEG-lípido comprende 1 al 10% en mol de la composición. En ciertas modalidades, el PEG-lípido comprende aproximadamente 1, 2, 4, 6, 8 o 10% en mol de la composición, o cualquier intervalo de carbonos definido por los puntos extremos

10 anteriores, tal como 1 al 10% en mol, 1 al 8% en mol, 1 al 6% en mol, 1 al 4% en mol, 1 al 2% en mol, 2 al 10% en mol, 2 al 8% en mol, 2 al 6% en mol, 2 al 4% en mol, 4 al 10% en mol, 4 al 8% en mol, 4 al 6% en mol, 6 al 10% en mol, 6 al 8% en mol u 8 al 10% en mol de la composición. Ejemplos de PEG-lípidos incluyen pero sin estar limitados a, 1,2-dimiristoil-rac-glicerol-3-polietilenglicol (DMG-PEG), disteariil-rac-glicerol-polietilenglicol (DSG-PEG), metoxi polietilenglico-1,2-dipalmitoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamina (mPEG-DPPE), 1,2-dioleoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamina-N-[amino(polietilenglicol)] (DOPE-PEG), metoxi polietilenglico 1,2-dimiristoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamina (mPEG-DMPE), mPEG-DOPE, 1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfoetanolamina-polietilenglicol-amina (DSPE-PEG-amine), DSPE-PEG, mPEG-DSPE, PEG-PE, ácido m-PEG-pentacosadinoico, bromoacetamido-PEG, amina-PEG, azida-PEG o una mezcla de los mismos. En

15 algunas modalidades, la función de un PEG-lípido en la composición/nanopartícula lipídica puede ser provista por el compuesto de la presente divulgación, especialmente por modalidades de la presente divulgación donde el grupo de fijación de R₁ comprende una porción de PEG. En esas circunstancias, la composición no necesita comprender un PEG-lípido.

[0073] Ejemplos. La tabla de más adelante enumera algunas composiciones ejemplares de acuerdo

25 con la presente divulgación. Sin embargo, la presente divulgación no se limita a las composiciones ejemplares o a las descritas en la especificación.

[0074] Tabla: Ejemplos de Modalidades de la Formulación de la Presente Divulgación

Modalidades	L1: Lípido ionizable	L2: Fosfatidilcolina	L3: Colesterol	L4: PEG- Lípido	L5: el compuesto de la presente divulgación
C1 (control)	SM-102 50% en mol	DSPC 10 mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	ninguno
C2-1	SM-102 45 mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG- PEG2000 1.35% en	Compuesto 22 10 mol

					mol	
	C2-2	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG-PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 23 10 mol
5	C2-3	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG-PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 24 10 mol
	C2-4	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG-PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 25 10 mol
10	C2-5	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG-PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 22 + Compuesto 23 10 mol
	C2-6	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG-PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 24 + Compuesto 25 10 mol
	C2-7	ALC-0315 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG-PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 22 10 mol
20	C2-8	ALC-0315 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.65% en mol	DMG-PEG2000 1.35% en mol	Compuesto 24 10 mol
	C3-1	SM-102 47.5% en mol	DSPC 9.5% en mol	Colesterol 36.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 5 mol
25	C3-2	SM-102 47.5% en mol	DSPC 9.5% en mol	Colesterol 36.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 23 5 mol
	C3-3	SM-102 47.5% en mol	DSPC 9.5% en mol	Colesterol 36.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 5 mol
30	C3-4	SM-102 47.5% en mol	DSPC 9.5% en mol	Colesterol 36.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 25 5 mol
	C3-5	ALC-0315 47.5% en mol	DSPC 9.5% en mol	Colesterol 36.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 5 mol
35	C3-6	ALC-0315	DSPC	Colesterol	DMG-	Compuesto

		47.5% en mol	9.5% en mol	36.5% en mol	PEG2000 1.5% en mol	24 5% en mol
5	C4-1	SM-102 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 20% en mol
	C4-2	SM-102 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 23 20% en mol
10	C4-3	SM-102 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 20% en mol
	C4-4	SM-102 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 25 20% en mol
15	C4-5	SM-102 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 + Compuesto 23 20% en mol
	C4-6	SM-102 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 + Compuesto 25 20% en mol
20	C4-7	ALC-0315 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 20% en mol
	C4-8	ALC-0315 40% en mol	DSPC 8% en mol	Colesterol 30.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 23 20% en mol
25	C5-1	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 10% en mol
	C5-2	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 23 10 mol
30	C5-3	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 10% en mol
35	C5-4	SM-102 45% en mol	DSPC 9% en mol	Colesterol 34.5% en mol	DMG-PEG2000 1.5% en	Compuesto 25 10% en mol

				mol	
C6-1	SM-102 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1,5 % en mol	Compuesto 22 10 % en mol
C6-2	SM-102 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 23 10 mol
C6-3	SM-102 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 10 mol
C6-4	SM-102 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 25 10 mol
C6-5	SM-102 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 22 + Compuesto 23 10% en mol
C6-6	SM-102 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 + Compuesto 25 10 mol
C6-7	ALC-0315 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 24 10 mol
C6-8	ALC-0315 50% en mol	DSPC 10% en mol	Colesterol 38.5% en mol	DMG- PEG2000 1.5% en mol	Compuesto 25 10 mol

[0075] NANOPARTÍCULA LIPÍDICA (LNP)

[0076] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una nanopartícula lipídica (LNP). La nanopartícula lipídica de la presente divulgación comprende una membrana que define un espacio interior, en donde la membrana está formada por una pluralidad de componentes lipídicos que comprenden el compuesto de la presente divulgación. La membrana de la nanopartícula lipídica puede ser una estructura bicapa, que puede ser una estructura de una sola bicapa o una estructura de múltiples bicapas. En algunas modalidades, la pluralidad de componentes lipídicos puede comprender además un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una combinación de los mismos. El lípido ionizable y el lípido auxiliar pueden ser los descritos anteriormente. Sin querer apegarnos a teorías, la membrana se forma mediante la interacción hidrofóbica entre la pluralidad de componentes lipídicos, mientras que en algunas circunstancias puede haber una interacción electrostática

implicada en la formación de la membrana.

[0077] En algunas modalidades, la pluralidad de componentes lipídicos no comprende glucolípido C34 ni α -galactosilceramida (α -GalCer). En algunas modalidades, la pluralidad de compuestos lipídicos comprende glucolípido C34 o α -galactosilceramida (α -GalCer), y el glucolípido C34 o la α -galactosilceramida (α -GalCer) comprende menos del 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% de la relación molar de la pluralidad de compuestos lipídicos, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 100% al 5%, 90% a 5%, 70% al 5%, 70% al 5%, 60% al 5%, 50% al 5%, 40% al 5%, 30% al 5%, 25% al 5%, 20% al 5%, 15% al 5%, 10% al 5%, 100% al 10%, 90% al 10%, 70% al 10%, 70% al 10%, 60% al 10%, 50% al 10%, 40% al 10%, 30% al 10%, 25% al 10%, 20% al 10% o 15% al 10%.

[0078] En algunas modalidades, la pluralidad de componentes lipídicos de la membrana de LNP podría comprender un primer compuesto de la presente divulgación y un segundo compuesto de la presente divulgación. En algunas modalidades, la pluralidad de componentes lipídicos podría comprender más de uno, dos o tres compuestos, cada uno de ellos independientemente de acuerdo con el compuesto de la presente divulgación. El primer compuesto, el segundo compuesto, o cualquiera, o cualquiera de los dos de los más de uno, dos o tres compuestos pueden diseñarse para tener la misma porción de direccionamiento del grupo R_1 , diferentes porciones de direccionamiento del grupo R_1 que se dirigen al mismo objetivo, o diferentes porciones de direccionamiento del grupo R_1 que se dirigen a diferentes objetivos.

[0079] En algunas modalidades, el compuesto de la presente divulgación comprende al menos un 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% o 70% de la pluralidad de componentes lipídicos que forman la membrana de la LNP, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 0.1% al 70%, 0.1% al 60%, 0.1% al 50%, 0.1% al 40%, 0.1% al 35%, 0.1% al 30%, 0.1% al 25%, 0.1% al 20%, 0.1% al 15%, 0.1% al 10%, 0.1% al 5%, 0.1% al 4%, 0.1% al 3%, 0.1% al 2%, 0.1% al 1%, 0.1% al 0.5%, 0.5% al 70%, 0.5% al 60%, 0.5% al 50%, 0.5% al 40%, 0.5% al 35%, 0.5% al 30%, 0.5% al 25%, 0.5% al 20%, 0.5% al 15%, 0.5% al 10%, 0.5% al 5%, 0.5% al 4%, 0.5% al 3%, 0.5% al 2%, 0.5% al 1%, 1% al 70%, 1% al 60%, 1% al 50%, 1% al 40%, 1% al 35%, 1% al 30%, 1% al 25%, 1% al 20%, 1% al 15%, 1% al 10%, 1% al 5%, 1% al 4%, 1% al 3%, 1% al 2%, 5% al 70%, 5% al 60%, 5% al 50%, 5% al 40%, 5% al 35%, 5% al 30%, 5% al 25%, 5% al 20%, 5% al 15%, 5% al 10%, 10% al 70%, 10% al 60%, 10% al 50%, 10% al 40%, 10% al 35%, 10% al 30%, 10% al 25%, 10% al 20%, 10% al 15%, 20% al 70%, 20% al 60%, 20% al 50%, 20% al 40%, 20% al 30%, 30% al 70%, 30% al 60%, 30% al 50%, 30% al 40%, 50% al 70%, 50% al 65%, 50% al 60%, 60% al 70% o 60% al 65%.

[0080] *Tamaño de la LNP.*

[0081] En algunas modalidades, la LNP de la presente divulgación tiene un diámetro de 0.01, 0.05,

0.1, 0.15, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 o 5 micrómetros, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 0.00 a 5, 0.01 a 4, 0.00 a 3, 0.01 a 2, 0.01 a 1, 0.01 a 0.8, 0.01 a 0.6, 0.01 a 0.4, 0.01 a 0.2, 0.01 a 0.1, 0.01 a 0.05, 0.01 a 0.01, 0.05 a 5, 0.05 a 4, 0.05 a 3, 0.05 a 2, 0.05 a 1, 0.05 a 0.8, 0.05 a 0.6, 0.05 a 0.4, 0.05 a 0.2, 0.05 a 0.1, 0.1 a 5, 0.1 a 4, 0.1 a 3, 0.1 a 2, 0.1 a 1, 0.1 a 0.8, 0.1 a 0.6, 0.1 a 0.4, 0.1 a 0.2, 0.5 a 5, 0.5 a 4, 0.5 a 3, 0.5 a 2, 0.5 a 1, 0.5 a 0.8, 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3 o 1 a 2 micrómetros. El tamaño de la LNP se puede determinar utilizando, pero sin estar limitado a, la dispersión dinámica de luz (DLS, Dynamic Light Scattering). En algunas modalidades, la LNP de la presente divulgación tiene un índice de polidispersidad (PDI, Polydispersity Index) de aproximadamente 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 o 1, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 0.01 a 1, 0.01 a 0.9, 0.01 a 0.8, 0.01 a 0.7, 0.01 a 0.6, 0.01 a 0.5, 0.01 a 0.4, 0.01 a 0.3, 0.01 a 0.2, 0.01 a 0.1, 0.01 a 0.05, 0.1 a 1, 0.1 a 0.9, 0.1 a 0.8, 0.1 a 0.7, 0.1 a 0.6, 0.1 a 0.5, 0.1 a 0.4, 0.1 a 0.3 o 0.1 a 0.2.

[0082] Potencial zeta y peso molecular.

[0083] Sin querer apegarnos a teorías, el potencial zeta y el peso molecular de una LNP pueden afectar a la absorción celular de la LNP. En algunas modalidades, la LNP de direccionamiento ejemplar de la presente divulgación comprende un potencial zeta de aproximadamente -50, -40, -30, -20, -15, -10, -5, 0, +5, +10, +15, +20, +30, +40 o +50, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como -50 a +50, -50 a +40, -50 a +30, -50 a +20, -50 a +15, -50 a +10, -50 a +5, -50 a -5, -50 a -10, -50 a -15, -50 a -20, -20 a +50, -20 a +40, -20 a +30, -20 a +20, -20 a +15, -20 a +10, -20 a +5, -20 a -5, -20 a -10, -20 a -15, -15 a +50, -15 a +40, -15 a +30, -15 a +20, -15 a +15, -15 a +10, -15 a +5, -15 a -5, -15 a -10, +5 a +50, +5 a +40, +5 a +30, +5 a +20, +5 a +15 o de +5 a +10. En algunas modalidades, la LNP de direccionamiento ejemplar de la presente divulgación comprende un peso molecular de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 kDa, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como 1 a 50 kDa, 1 a 40 kDa, 1 a 30 kDa, 1 a 20 kDa, 1 a 15 kDa, 1 a 10 kDa, 1 a 5 kDa, 2 a 50 kDa, 2 a 40 kDa, 2 a 30 kDa, 2 a 20 kDa, 2 a 15 kDa, 2 a 10 kDa, 2 a 5 kDa, 5 a 50 kDa, 5 a 40 kDa, 5 a 30 kDa, 5 a 20 kDa, 5 a 15 kDa, 5 a 10 kDa, 8 a 50 kDa, 8 a 45 kDa, 8 a 40 kDa, 8 a 35 kDa, 8 a 30 kDa, 8 a 25 kDa, 8 a 20 kDa, 8 a 15 kDa, 8 a 10 kDa, 12 a 50 kDa, 12 a 45 kDa, 12 a 35 kDa, 12 a 25 kDa, 12 a 15 kDa, 25 a 50 kDa, 25 a 40 kDa o 25 a 30 kDa.

[0084] Carga útil

[0085] En algunas modalidades, la membrana de la LNP define un espacio interior configurado para encapsular o transportar una carga útil (es decir, una carga). Como se describe en este documento, “encapsular una carga útil” o “transportar una carga útil” se refiere a la condición en la que la carga útil se retiene dentro de la LNP por la membrana de la misma. La carga útil puede estar contenida

dentro del espacio interior definido por la LNP o incrustada dentro de la membrana (por ejemplo, incrustada dentro de la estructura bicapa). La carga útil podría moverse libremente dentro del espacio interior o estar fijada covalentemente o no covalentemente a la membrana. La encapsulación puede ser sustancial, completa o parcial y no excluye la posibilidad de que parte de la carga útil pueda quedar expuesta al entorno exterior de la LNP. En las modalidades de encapsulación parcial, al menos el 1%, el 5%, el 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 95% de la carga útil queda retenida, encerrada o rodeada por la membrana de la LNP. En algunas modalidades, la carga útil puede ser una biomolécula, tal como un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, una cabeza de glucano o una combinación de los mismos.

[0086] En algunas modalidades, la carga útil es un ácido ribonucleico (ARN, por ejemplo, un ARNm) o un ácido desoxirribonucleico (ADN, por ejemplo, un ADN de cadena doble o un ADN de cadena sencilla) que, tras ser administrado utilizando la LNP de la presente divulgación a una célula objetivo, puede codificar un polipéptido o una proteína *in vivo*. El ácido nucleico, tal como una molécula de ARNm utilizada en la presente divulgación, puede prepararse mediante transcripción *in vitro* a partir de un ácido nucleico de referencia. La transcripción *in vitro* puede realizarse como se describe en la publicación de patente PCT WO2014/152027, presentada el 13 de marzo de 2014, que se incorpora por referencia en su totalidad.

[0087] En algunas modalidades, el polipéptido o la proteína son inmunogénicos (por ejemplo, antígenicos) para un organismo al que se administra la LNP de direccionamiento ejemplar. En estas modalidades, la LNP de direccionamiento de la presente divulgación se utiliza para encapsular y transportar una proteína inmunogénica o un ácido nucleico configurado para codificar la proteína inmunogénica *in vivo*, tal como una molécula de ARNm en una vacuna de ARN. La proteína inmunogénica puede ser una proteína de un patógeno de origen viral (por ejemplo, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV, incluyendo el SARS-CoV-2), la influenza (gripe), el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de Epstein-Barr (VEB), el DENGUE, el virus de la varicela zóster (VVZ), el VIH, el ZIKA o el NIPAH), bacteriano o fúngico. En algunas modalidades, una proteína inmunogénica puede ser una proteína de espícula de un virus. En ciertas modalidades, la proteína de espícula puede ser de origen del coronavirus (CoV), tal como el SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2. En algunas modalidades, los ejemplos del coronavirus (CoV) descritos en este documento incluyen, pero sin estar limitados a, alfa-SARS-CoV2, beta-SARS-CoV2, gamma-SARS-CoV2, delta-SARS-CoV2, omicron-SARS-CoV2 y variantes de los mismos.

[0088] En algunas modalidades, la carga útil es un ácido nucleico, que puede ser un polinucleótido que tiene un marco abierto de lectura configurado para codificar un polipéptido o una proteína *in vivo*. Este polinucleótido podría modificarse con un bloqueo (*cap*) de terminal 5', que se genera

durante una reacción de transcripción *in vitro* utilizando los siguientes análogos químicos del bloqueo de ARN: 3'-O-Me-m7G(5')ppp(5') G [la cap ARCA], G(5')ppp(5')A, G(5')ppp(5')G, m7G(5')ppp(5')A o m7G(5')ppp(5')G (New England BioLabs, Ipswich, Massachusetts). El 5' de bloqueo (*capping*) de un polinucleótido modificado puede completarse postranscripcionalmente utilizando una enzima de bloqueo del virus Vaccinia para generar la estructura "Cap 0": m7G(5')ppp(5')G (New England BioLabs, Ipswich, Massachusetts). La estructura Cap 1 puede generarse utilizando tanto la enzima de bloqueo del virus Vaccinia como una 2'-O metiltransferasa para generar m7G(5')ppp(5')G-2'-O-metilo. La estructura Cap 2 puede generarse a partir de la estructura Cap 1, seguida de la 2'-O-metilación del nucleótido antepenúltimo 5' utilizando una 2'-O metiltransferasa. La estructura Cap 3 puede generarse a partir de la estructura Cap 2, seguida de la 2'-O-metilación del nucleótido 5'-preantepenúltimo utilizando una 2'-O metiltransferasa. Las enzimas pueden derivarse de una fuente recombinante. Tras ser transfectados en células de mamíferos, los polinucleótidos modificados tienen una estabilidad de 12 a 18 horas, o más de 18 horas, por ejemplo, 24, 36, 48, 60, 72 o más de 72 horas.

[0089] En algunas modalidades, el ácido nucleico podría modificarse. En algunas modalidades, el ácido nucleico podría tener varias (más de una) modificaciones, iguales o diferentes entre sí. En algunas modalidades, el ácido nucleico contiene, en una región particular, uno, dos o más (opcionalmente diferentes) modificaciones de nucleósidos o nucleótidos. En algunas modalidades, un ácido nucleico modificado (por ejemplo, un polinucleótido de ARNm modificado) exhibe una reducción de la degradación en una célula u organismo con respecto a los no modificados. En algunas modalidades, un ácido nucleico modificado puede exhibir una reducción en la inmunogenicidad en un organismo, respectivamente (por ejemplo, una respuesta innata reducida).

[0090] En algunas modalidades, la modificación puede comprender modificaciones químicas. En algunas modalidades, la modificación puede ser natural, no natural o ambas. Algunas modificaciones ejemplares útiles en la presente divulgación incluyen, pero sin estar limitadas a, modificaciones de un azúcar, una base nucleica, un enlace internucleósido (por ejemplo, a un fosfato de enlace, a un enlace fosfodiéster o a la cadena principal de fosfodiéster), o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el ácido nucleico (por ejemplo, ARN) utilizado como carga útil de la presente divulgación puede estar optimizado por codones. Por ejemplo, el ácido nucleico puede modificarse para mejorar el contenido de G/C del mismo. El contenido de G/C de un ácido nucleico puede influir en la estabilidad del mismo. Un ácido nucleico que tiene una mayor cantidad de residuos de guanina (G) y/o citosina (C) puede ser funcionalmente más estable que aquellos que contienen una gran cantidad de nucleótidos de adenina (A) y timina (T) o uracilo (U). Por ejemplo, WO2002/098443 divulga una composición farmacéutica que contiene un ARNm estabilizado por las modificaciones de secuencia en la región traducida. Debido a la degeneración del código genético, las

modificaciones funcionan sustituyendo los codones existentes por otros que promueven una mayor estabilidad del ARN sin cambiar el aminoácido resultante.

5 **[0091]** En algunas modalidades, el ácido nucleico podría comprender además una secuencia que codifica un péptido señal. El péptido señal podría comprender tres regiones: (1) una región N-terminal de longitud variable, que suele comprender aminoácidos con carga positiva, (2) una región hidrofóbica y (3) una región peptídica carboxi-terminal corta. En los eucariotas, el péptido señal de una proteína precursora naciente (preproteína) dirige el ribosoma hacia la membrana del retículo endoplásmico (ER, Endoplasmic Reticulum) rugoso e inicia el transporte de la cadena peptídica en crecimiento a través de ella. Un péptido señal no suele ser responsable del destino final de la
10 proteína madura, pero no está limitado en la presente divulgación. Los péptidos señal suelen ser escindidos de las proteínas precursoras por una peptidasa señal residente en el retículo endoplásmico (ER). Pueden permanecer sin escindir y funcionar como anclaje de una membrana. En algunas modalidades, un péptido señal puede diseñarse para fusionarse con el polipéptido o la proteína que se va a codificar con la carga útil en su extremo C-terminal o extremo N-terminal.

15 **[0092]** En algunas modalidades, la carga útil puede ser un reactivo terapéutico o profiláctico para tratar o prevenir una enfermedad (por ejemplo, cáncer o una enfermedad infecciosa). Por ejemplo, la carga útil puede ser un agente antiviral, incluyendo, pero sin estar limitado a, ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, cloroquina, remdesivir (GS-5734) y favipiravir (T-705), interferón, adefovir, tenofovir, aciclovir, brivudina, cidofovir, fomivirsén, foscarnet, ganciclovir, amantadina, rimantadina,
20 zanamivir, remdesivir, molnupiravir y paxlovid. En otros ejemplos, la carga útil puede ser un agente anticancerígeno. En ciertas modalidades, la carga útil es un ácido nucleico configurado para codificar un reactivo terapéutico o profiláctico.

[0093] En algunas modalidades, la relación N/P (amina con carga positiva (átomo de nitrógeno del lípido ionizable, N = nitrógeno) con respecto a los grupos de fosfato de ácido nucleico con carga
25 negativa (P)) de la LNP de direccionamiento ejemplar que encapsula un ácido nucleico es de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 o 50, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, incluyendo o excluyendo, tal como 1 a 50, 1 a 40, 1 a 30, 1 a 20, 1 a 10, 1 a 5, 5 a 50, 5 a 40, 5 a 30, 5 a 20, 5 a 10, 10 a 50, 10 a 40, 10 a 30, 10 a 20, 8 a 40, 8 a 20, 8 a 12, 9 a 50, 9 a 30
30 o 9 a 15. En otra modalidad, la LNP de direccionamiento ejemplar que encapsula un ARNm tiene una relación nanopartícula/ARNm (N/P) de aproximadamente 10 o aproximadamente 20.

[0094] En algunas modalidades donde la carga útil de la LNP es un ácido nucleico configurado para codificar un polipéptido o una proteína en una célula objetivo, tras su absorción por la célula objetivo, la LNP está configurada para codificar *in vivo* 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o
35 50 copias del polipéptido o proteína, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos

anteriores, incluidos o excluidos, tal como 1 a 50, 1 a 40, 1 a 30, 1 a 20, 1 a 10, 1 a 5, 2 a 50, 2 a 40, 2 a 30, 2 a 20, 2 a 15, 2 a 10, 2 a 8, 2 a 6, 2 a 5, 2 a 4, 5 a 50, 5 a 40, 5 a 30, 5 a 20, 5 a 15, 5 a 10, 5 a 8, 4 a 50, 4 a 45, 4 a 35, 4 a 25, 4 a 15, 4 a 9, 4 a 6, 7 a 50, 7 a 45, 7 a 35, 7 a 25, 7 a 15 o 7 a 9 copias. En algunas modalidades, tras su absorción por la célula objetivo, la LNP está configurada para codificar *in vivo* el polipéptido o la proteína de forma continua e instantánea hasta que el ácido nucleico (es decir, la carga útil) se desactiva *in vivo*.

[0095] Carga útil que codifica un péptido inmunogénico con bajo contenido en azúcar (Vacuna universal con bajo contenido en azúcar). Sin querer apegarnos a teorías, está documentado que la remoción de los escudos de glucanos de un péptido inmunogénico puede exponer los epítomos del péptido enmascarados por los escudos de glucanos, aumentando de esta manera la presentación antigénica y las respuestas inmunitarias correspondientes inducidas por el péptido inmunogénico.

[0096] En comparación con las proteínas de espícula de tipo salvaje, tal como las cepas de Wuhan y las cepas delta (tal como los ID de SEC NO: 2, 16, 18 y 20), la proteína de espícula modificada descrita en este documento comprende uno o más deleciones o adiciones de aminoácidos en los *sequones* de glucosilación enlazados a N (N-X-S/T) para eliminar los *sequones* de glucanos enlazados a N. De manera alternativa, la proteína de espícula modificada descrita en este documento comprende una o más sustituciones de aminoácidos de S/T por alanina (A) en los sitios de glucosilación enlazados a O para eliminar los sitios de glucosilación enlazados a O.

[0097] En el primer aspecto, el ARNm ejemplar de una proteína de espícula del coronavirus puede utilizarse como vacuna ejemplar contra el coronavirus, que tiene una mutación de uno o más sitios de glucosilación (*glycosites*) en el dominio de unión al receptor (RBD, Receptor Binding Domain), el dominio de la subunidad 1 (S1) o de la subunidad 2 (S2), o una variante de los mismos. Cuando dicho ARNm se formula adecuadamente en la formulación LNP de direccionamiento de la presente divulgación, puede utilizarse efectivamente para la administración de direccionamiento a células dendríticas. La mutación del CoV o una variante del mismo, como se describe en este documento, puede ser una deleción, una adición o una sustitución. En algunas modalidades, el ARNm de la proteína de espícula del coronavirus tiene una o más mutaciones de los sitios de glucosilación en el RBD, S1 o S2 con uno o más reemplazos de N por Q o S/T por A, o una combinación de las mismas. La mutación de los sitios de glucosilación de N consiste en cambiar el *sequon* putativo N-X-S/T a Q-X-S/T y/o cambiar S/T del sitio de glucosilación de O a A. Los sitios de glucosilación con reemplazo de N por Q incluyen, pero sin estar limitados a, los siguientes:

una S-(deg-RBD), que es una proteína S con los dos sitios de glucosilación de N en RBD mutados de N a Q, y dos sitios de glucosilación de O mutados de S/T a A (tal como los ID de SEC NO: 4, 22, 24 o 26);

una S-(deg-S2), que es una proteína S con los 9 sitios de glucosilación en S2 mutados de N a Q (tal como los ID de SEC NO: 6, 28, 30 o 32);

una S-(deg-S2-1194), que es una proteína S con 8 sitios de glucosilación en S2 mutados de N a Q, excepto el sitio de glucosilación de 1194 (tal como los ID de SEC NO: 8 o 34);

5 una S-(deg-RBD-801), que es una proteína S con los dos sitios de glucosilación de N en RBD mutados de N a Q, y dos sitios de glucosilación de O mutados de S/T a A, y el sitio de glucosilación 801 mutado de N a Q (tal como los ID de SEC NO: 10 o 36));

una S-(deg-RBD-1194), que es una proteína S con los dos sitios de glucosilación de N en RBD mutados de N a Q, y dos sitios de glucosilación de O mutados de S/T a A, y el sitio de
10 glucosilación 1194 mutado de N a Q (tal como los ID de SEC NO: 12 o 38); y

una S-(deg-RBD-122-165-234), que es una proteína S con los dos sitios de glucosilación de N en RBD mutados de N a Q, y dos sitios de glucosilación de O mutados de S/T a A, y los sitios de glucosilación 122, 165 y 234 mutados de N a Q (tal como los ID de SEC NO: 14 o 40).

[0098] En otra modalidad, el ARNm o ADN para S-(deg-RBD) tiene la secuencia de ID de SEC NO:
15 3, 21, 23 o 25, el ARNm o ADN para S-(deg-S2) tiene la secuencia de ID de SEC NO: 5, 27, 29 o 31, el ARNm o ADN para S-(deg-S2-1194) tiene la secuencia de ID de SEC NO: 7 o 33, el ARNm o ADN para S-(deg-RBD-801) tiene la secuencia de ID de SEC NO: 9 o 35, el ARNm o ADN para S-(deg-RBD-1194) tiene la secuencia de ID de SEC NO: 11 o 37, el ARNm o ADN para S-(deg-RBD-122-165-234) tiene la secuencia de ID de SEC NO: 13 o 39.

[0099] La presente divulgación también proporciona un ADN lineal que comprende un promotor, una
20 región 5' no traducida, una región 3' no traducida, un plásmido de expresión con o sin S-2P y una secuencia de señal de cola poli(A), en donde el *sequon* putativo N-X-S/T se cambia a Q-X-S/T y el sitio glicosilado de O se cambió de S/T a A en el plásmido de expresión. En una modalidad, el plásmido de expresión S-2P comprende el gen S del SARS-CoV-2 que codifica el estado de
25 prefusión del S que tiene sustituciones de prolina de K968 y V969.

[0100] En ciertas modalidades, la formulación que se dirige a células de la presente divulgación puede contener péptidos inmunogénicos ejemplares con escudos de glucanos removidos, que además pueden incluir, pero sin estar limitados a, un péptido inmunogénico, que comprende al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en: TESIVRFPNITNL
30 (ID de SEC NO: 41), NITNLCPFGEVFNATR (ID de SEC NO: 42), LYNSASFSTFK (ID de SEC NO: 43), LDSKVGGNYN (ID de SEC NO: 44), KSNLKPFERDIST (ID de SEC NO: 45), KPFERDISTEIYQAG (ID de SEC NO: 46), GPKKSTNLVKNNK (ID de SEC NO: 47), NCDVVIGIV[N]NTVY (ID de SEC NO: 48), PELDSFKEELDKYFK[N]HTS (ID de SEC NO: 49), VNIQKEIDRLNEVA (ID de SEC NO: 50), NL[N]ESLIDLQ (ID de SEC NO: 51) y LGKYEQYIKWP (ID
35 de SEC NO: 52) o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos aproximadamente un 99%,

98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con cualquiera de los ID de SEC NO: 41 a 52.

[0101] En algunas modalidades, la carga útil de la formulación que se dirige a células comprende un ARN que codifica una proteína modificada que comprende (1) una o más sustituciones de aminoácidos de asparagina (N) por glutamina (Q) en *sequones* de glucosilación enlazados a N (N-X-S/T), en donde X es cualquier residuo de aminoácido excepto prolina, y S/T denota un residuo de serina o treonina; y/o (2) una o más sustituciones de aminoácidos de S/T por alanina (A) en los sitios de glucosilación de O. En ciertas modalidades, la carga útil comprende un ARN que codifica un péptido inmunogénico, que comprende al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en: TESIVRFPNITNL (ID de SEC NO: 41), NITNLCPFGEVFNATR (ID de SEC NO: 42), LYNSASFSTFK (ID de SEC NO: 43), LDSKVGGNYN (ID de SEC NO: 44), KSNLKPFERDIST (ID de SEC NO: 45), KPFERDISTEIYQAG (ID de SEC NO: 46), GPKKSTNLVKNKC (ID de SEC NO: 47), NCDVVIGIV[N]NTVY (ID de SEC NO: 48), PELDSFKEELDKYFK[N]HTS (ID de SEC NO: 49), VNIQKEIDRLNEVA (ID de SEC NO: 50), NL[N]ESLIDLQ (ID de SEC NO: 51) and LGKYEQYIKWP (ID de SEC NO: 52) o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con cualquiera de los ID de SEC NO: 41 a 52.

[0102] En algunas modalidades, la carga útil de la formulación que se dirige a células es un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 01, ID de SEC NO: 3, ID de SEC NO: 5, ID de SEC NO: 7, ID de SEC NO: 9, ID de SEC NO: 11, ID de SEC NO: 13, ID de SEC NO: 15, ID de SEC NO: 17, ID de SEC NO: 19, ID de SEC NO: 21, ID de SEC NO: 23, ID de SEC NO: 25, ID de SEC NO: 27, ID de SEC NO: 29, ID de SEC NO: 31, ID de SEC NO: 33, ID de SEC NO: 35, ID de SEC NO: 37, ID de SEC NO: 39, o al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con respecto a los mismos; o la carga útil está configurada para codificar un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 02, ID de SEC NO: 4, ID de SEC NO: 6, ID de SEC NO: 8, ID de SEC NO: 10, ID de SEC NO: 12, ID de SEC NO: 14, ID de SEC NO: 16, ID de SEC NO: 18, ID de SEC NO: 20, ID de SEC NO: 22, ID de SEC NO: 24, ID de SEC NO: 26, ID de SEC NO: 28, ID de SEC NO: 30, ID de SEC NO: 32, ID de SEC NO: 34, ID de SEC NO: 36, ID de SEC NO: 38, ID de SEC NO: 40, o al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con los mismos.

[0103] En el segundo aspecto, los péptidos inmunogénicos ejemplares con escudos de glucanos removidos incluyen, pero sin estar limitados a, un péptido inmunogénico que comprende al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en: SSANNCTFEYVSQ (ID de SEC NO: 58), TESIVRFPNITNL (ID de SEC NO: 59), KPFERDISTEIYQAG (ID de SEC NO: 60), GPKKSTNLVKNKC (ID de SEC NO: 61), TEVPVAIHADQ (ID de SEC NO: 62), RYVSTGSNVFQTR (ID de SEC NO: 63), RRARSVASQS (ID de SEC NO: 64), DPSKPSKRSF (ID de SEC NO: 65),

FIKQYGDCLGDI (ID de SEC NO: 66), ENQKLIANQFNS (ID de SEC NO: 67), GKIQDSLSTA (ID de SEC NO: 68), NCDVVIGIVNNTVY (ID de SEC NO: 69), PELDSFKEELDKYFKNHTS (ID de SEC NO: 70), TSPDVLGDISGINA (ID de SEC NO: 71), VNIQKEIDRLNEVA (ID de SEC NO: 72), NLNESLIDLQ (ID de SEC NO: 73), y LGKYEQYIKWP (ID de SEC NO: 74).

5 **[0104]** En algunas modalidades, la carga útil de la formulación que se dirige a células comprende un ARN que codifica una proteína modificada que comprende (1) una o más sustituciones de aminoácidos de asparagina (N) por glutamina (Q) en *sequones* de glucosilación enlazados a N (N-X-S/T), en donde X es cualquier residuo de aminoácido excepto prolina, y S/T denota un residuo de serina o treonina; y/o (2) una o más sustituciones de aminoácidos de S/T por alanina (A) en los sitios
10 de glucosilación de O. En ciertas modalidades, la carga útil comprende un ARN que codifica un péptido inmunogénico, que comprende al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en: SSANNCTFEYVSQ (ID de SEC NO: 58), TESIVRFPNITNL (ID de SEC NO: 59), KPFERDISTEIYQAG (ID de SEC NO: 60), GPKKSTNLVKNC (ID de SEC NO: 61), TEVPVAIHADQ (ID de SEC NO: 62), RVYSTGSNVFQTR (ID de SEC NO: 63), RRARSVASQS (ID
15 de SEC NO: 64), DPSKPSKRSF (ID de SEC NO: 65), FIKQYGDCLGDI (ID de SEC NO: 66), ENQKLIANQFNS (ID de SEC NO: 67), GKIQDSLSTA (ID de SEC NO: 68), NCDVVIGIVNNTVY (ID de SEC NO: 69), PELDSFKEELDKYFKNHTS (ID de SEC NO: 70), TSPDVLGDISGINA (ID de SEC NO: 71), VNIQKEIDRLNEVA (ID de SEC NO: 72), NLNESLIDLQ (ID de SEC NO: 73), y LGKYEQYIKWP (ID de SEC NO: 74).

20 **[0105]** En algunas modalidades, la carga útil de la formulación que se dirige a células está configurada para codificar un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en los ID de SEC NO: 53, 54, 55, 56 o 57, o al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con respecto a la misma.

[0106] Como se describe en este documento, la vacuna universal con bajo contenido de azúcar (LSUV, Low Sugar Universal Vaccine) ejemplar también se describe en WO2022/221835 (donde el ARNm comprende una secuencia seleccionada de ID de SEC NO 1-52), WO2022/221837A2 (donde el ARNm comprende una secuencia seleccionada de ID de SEC NO 1-21) y US20200046826A1 (donde el ARNm comprende una secuencia seleccionada de ID de SEC NO 1-20), que se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

30 **[0107] *Kit para Preparar una Nanopartícula Lipídica.***

[0108] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un kit/mezcla de reactivos para preparar una formulación de LNP de direccionamiento de la presente divulgación. El kit comprende un primer reactivo y un segundo reactivo, en donde el primer reactivo comprende el compuesto de la presente divulgación, y el segundo reactivo comprende un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una mezcla de
35 los mismos. El lípido ionizable y el lípido auxiliar pueden ser los descritos en este documento. En

algunas modalidades, el segundo reactivo comprende el lípido ionizable y, en algunas modalidades, el kit comprende además un tercer reactivo que comprende el lípido auxiliar. En algunas modalidades, el kit comprende además un cuarto reactivo que comprende una carga útil, en donde la carga útil de direccionamiento a células puede ser como las descritas en este documento.

- 5 **[0109]** *Empaquetado*. Todos los componentes del kit de la presente divulgación pueden empaquetarse en un recipiente físico, respectivamente. En algunas modalidades, el primer reactivo y el segundo reactivo están contenidos en el mismo recipiente; en otras palabras, en un paquete listo para usar. En algunas otras modalidades, el primer reactivo y el segundo reactivo están contenidos en recipientes separados, de modo que un usuario puede decidir si mezclar el primer
10 reactivo y el segundo reactivo y cuándo hacerlo.

[0110] COMPOSICIONES/FORMULACIONES

- [0111]** Un aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición de vacuna farmacéuticamente aceptable que comprende la LNP de direccionamiento de la presente divulgación. La LNP de la composición puede encapsular una carga útil y está configurada para
15 administrar la carga útil a una región objetivo de un organismo. La carga útil puede ser como se describe en este documento, y comprender un ácido nucleico, un compuesto, un péptido, una proteína, una cabeza de glucano o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, la carga útil puede ser una proteína inmunogénica o un ácido nucleico configurado para codificar la proteína inmunogénica in vivo. En algunas modalidades, la formulación comprende además un
20 excipiente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, la composición es una composición farmacéutica o una formulación farmacéutica.

- [0112]** En algunas modalidades, la composición comprende 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95% (p/p) de la LNP de la presente divulgación, que encapsula o no encapsula una carga útil, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal
25 como, incluidos o excluidos, 0.01% al 95% (p/p), 0.01% al 90% (p/p), 0.01% al 80% (p/p), 0.01% al 70% (p/p), 0.01% al 60% (p/p), 0.01% al 50% (p/p), 0.01% al 40% (p/p), 0.01% al 30% (p/p), 0.01% al 20% (p/p), 0.01% al 10% (p/p), 0.01% al 5% (p/p), 0.01% al 1% (p/p), 0.01% al 0.1% (p/p), 0.1% al 95% (p/p), 0.1% al 90% (p/p), 0.1% al 80% (p/p), 0.1% al 70% (p/p), 0.1% al 60% (p/p), 0.1% al 50% (p/p), 0.1% al 40% (p/p), 0.1% al 30% (p/p), 0.1% al 20% (p/p), 0.1% al 10% (p/p), 0.1% al 5%
30 (p/p), 0.1% al 1% (p/p), 1% al 95% (p/p), 1% al 90% (p/p), 1% al 80% (p/p), 1% al 70% (p/p), 1% al 60% (p/p), 1% al 50% (p/p), 1% al 40% (p/p), 1% al 30% (p/p), 1% al 20% (p/p), 1% al 10% (p/p), 1% al 5% (p/p), 5% al 95% (p/p), 5% al 90% (p/p), 5% al 80% (p/p), 5% al 70% (p/p), 5% al 60% (p/p), 5% al 50% (p/p), 5% al 40% (p/p), 5% al 30% (p/p), 5% al 20% (p/p) o 5% al 10% (p/p). El resto de los porcentajes de la composición pueden ser un excipiente como se describe en este
35 documento.

[0113] En algunas modalidades, la composición es una vacuna de ARNm, en donde la LNP encapsula un ARNm configurado para codificar una proteína inmunogénica *in vivo*. La proteína inmunogénica puede ser una proteína de espícula del virus u otra molécula antigénica de un patógeno. En ciertas modalidades, la composición de la presente invención puede ser una vacuna de ARNm contra COVID-19.

[0114] Una vacuna de ARNm contra COVID-19 ejemplar, como se describe en este documento, puede diseñarse con base en una tecnología de ARNm para remover los escudos de glucanos de una proteína de espícula de coronavirus (por ejemplo, SARS-CoV-2) con el fin de exponer mejor las regiones conservadas de la proteína de espícula. La vacuna de ARNm de la proteína de espícula del coronavirus tiene una delección de los sitios de glucosilación en el dominio de unión al receptor (RBD) o el dominio de la subunidad 2 (S2) para exponer epítomos altamente conservados y provocar anticuerpos y una respuesta de células T CD8 con una protección más amplia contra las variantes alfa, beta, gamma, delta, ómicron y diferentes variantes, en comparación con el ARNm no modificado. La vacuna puede ser una vacuna universal con bajo contenido de azúcar (LSUV) como se describe en WO2022/221835 (donde el ARNm comprende una secuencia seleccionada de ID de SEC NO 1-52), WO2022/221837A2 (donde el ARNm comprende una secuencia seleccionada de ID de SEC NO 1-21) y US20200046826A1 (donde el ARNm comprende una secuencia seleccionada de ID de SEC NO 1-20), que se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

[0115] En algunas modalidades, la composición/formulación de la presente invención está configurada para tratar o prevenir una enfermedad (por ejemplo, cáncer). En estas modalidades, la carga útil transportada por la LNP puede ser un reactivo terapéutico, un reactivo profiláctico o un ácido nucleico configurado para codificar el reactivo terapéutico o el reactivo profiláctico *in vivo*. Por ejemplo, la composición puede ser una vacuna personalizada contra el cáncer (por ejemplo, melanoma), una vacuna del homólogo del oncogén viral del sarcoma en ratas de Kirsten (KRAS, Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) (impulsada por KRAS) o una vacuna de punto de control (*checkpoint*) (por ejemplo, relacionada con la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1, Programmed cell Death protein 1), ligando 1 de muerte celular programada (PDL-1, Programmed cell Death Ligand 1)).

[0116] En algunas modalidades, la composición/formulación de la presente invención puede administrarse junto con otra composición (por ejemplo, una vacuna o un medicamento). Ejemplos de otra composición pueden ser, pero sin estar limitados a, la vacuna contra la influenza (gripe), la vacuna contra el adenovirus, la vacuna contra el ántrax, la vacuna contra el cólera, la vacuna contra la difteria, la vacuna contra la hepatitis A o B, la vacuna contra el VPH, la vacuna contra el sarampión, la vacuna contra las paperas, la vacuna contra la viruela, la vacuna contra el rotavirus, la vacuna contra la tuberculosis, la vacuna neumocócica y la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b.

[0117] Composiciones combinadas

[0118] En algunas modalidades, la composición puede ser una composición de combinación (por ejemplo, una vacuna combinada) que comprende una primera LNP que encapsula una primera carga útil y una segunda LNP que encapsula una segunda carga útil. La primera LNP y la segunda LNP pueden ser como las LNP descritas en este documento, pero son diferentes entre sí en términos de la estructura o las propiedades de los copolímeros de las mismas. Por ejemplo, en donde la primera LNP y la segunda LNP son diferentes en tamaño, copolímeros que forman la membrana de las mismas, la carga útil encapsulada dentro de la LNP o una combinación de los mismos.

[0119] Por ejemplo, la primera LNP comprende una cabeza de glucano configurada para unirse a DC-SIGN, mientras que la segunda LNP comprende una cabeza de glucano configurada para unirse al grupo de diferenciación 1d (CD1d, Cluster of Differentiation 1d). En otro ejemplo, la primera LNP comprende un glucano configurado para dirigirse hacia una célula presentadora de antígenos, mientras que la segunda LNP comprende un glucano configurado para dirigirse hacia una célula cancerosa.

[0120] En algunas modalidades, la primera carga útil y la segunda carga útil son diferentes entre sí. Por ejemplo, la primera carga útil puede ser una proteína o un péptido, mientras que la segunda carga útil puede ser un ácido nucleico. En ciertas modalidades, la primera carga útil y la segunda carga útil pueden ser ambas moléculas de ARNm, pero codifican proteínas diferentes. Por ejemplo, la primera carga útil puede ser un ARNm configurado para codificar una proteína de espícula del delta-SARS-CoV2, mientras que la segunda carga útil puede ser un ARNm configurado para codificar una proteína de espícula del omicron-SARS-CoV2.

[0121] Componentes adicionales de la composición

[0122] En algunas modalidades, la composición de la presente divulgación puede comprender además un adyuvante y/o una sustancia no activa, tal como un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas modalidades, el adyuvante puede ser, pero sin limitarse a, C34, Gluco-C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α -galactosilceramida (α -GalCer), sal de aluminio (por ejemplo, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de potasio y aluminio), sales mixtas de aluminio), escualeno, MF59, QS-21, adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus), CpG 1018 (Dynavax) o una combinación de los mismos.

[0123] En ciertas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable podría comprender un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, un dispersante, un coadyuvante de suspensión, un agente tensoactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas de los mismos. En la técnica se conocen diferentes excipientes para formular composiciones farmacéuticas y técnicas para preparar la composición (véase Remington: La Ciencia y la Práctica de la Farmacia (The

Science and Practice of Pharmacy), 22.^a edición, editado por Allen, Loyd V., Jr, Pharmaceutical Press). El uso de un medio excipiente convencional puede contemplarse dentro del alcance de la presente divulgación, excepto en la medida en que cualquier medio excipiente convencional pueda ser incompatible con una sustancia o sus derivados, tal como al producir cualquier efecto biológico indeseable o de otra manera interactuar de manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéutica. La formulación de excipientes estándar farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo utilizando métodos habituales en el ámbito farmacéutico (véase Ciencias Farmacéuticas de Remington (Remington's Pharmaceutical Sciences), 19.^a edición, Mack Publishing Company, Pennsylvania del Este, EE. UU.).

[0124] En algunas modalidades, la composición comprende además un conjugado de fosfato. Sin querer apegarnos a teorías, el conjugado de fosfato puede aumentar los tiempos de circulación *in vivo* y/o aumentar la administración dirigida de la LNP de la presente divulgación. Los conjugados de fosfato para uso con la presente divulgación pueden fabricarse utilizando los métodos descritos en la publicación PCT No. WO2013/033438, presentada el 30 de agosto de 2012, o en la publicación de los Estados Unidos No. US2013/0196948, presentada el 23 de junio de 2011, cuyo contenido se incorpora en este documento por referencia en su totalidad. A modo de ejemplo no limitativo, los conjugados de fosfato pueden incluir un compuesto de cualquiera de las fórmulas descritas en la publicación PCT No. WO2013/033438, presentada el 30 de agosto de 2012, que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

[0125] En algunas modalidades, la composición comprende además un conjugado para mejorar la administración de la LNP de la presente divulgación. Sin querer apegarnos a teorías, el conjugado seleccionado que se va a utilizar puede inhibir la eliminación fagocítica de la LNP en un sujeto. En algunos ejemplos, el conjugado puede ser una proteína de membrana humana CD47 o un péptido “propio” (*self*) derivado de la misma (por ejemplo, las partículas “propias” descritas por Rodríguez et al. (Science 2013, 339, 971-975), que se incorporan en este documento por referencia en su totalidad).

[0126] En algunas modalidades donde la carga útil es un agente inmunogénico o un ácido nucleico configurado para codificar el agente inmunogénico, la composición comprende además un agente inmunoestimulador para potenciar la respuesta inmunitaria inducida por el agente inmunogénico. Como ejemplo no limitativo, la composición puede comprender un agente inmunoestimulador de células T auxiliares de tipo 1 (Th1, T Helper 1) que puede potenciar una respuesta del sistema inmunitario basada en Th1 (véase la publicación PCT No. WO2010/123569 y la publicación de los Estados Unidos No. 2011/0223201, cada una de las cuales se incorpora en este documento por referencia en su totalidad).

[0127] En algunas modalidades, la composición no incluye componentes virales (por ejemplo,

cápsides virales, enzimas virales u otras proteínas virales, por ejemplo, las necesarias para la replicación basada en virus), ni está empaquetada dentro de, encapsulada dentro de, ligada a o de otro modo asociada con un virus o una partícula viral.

[0128] MÉTODOS DE USO

- 5 **[0129]** Un aspecto de la presente divulgación se refiere a métodos de uso de la LNP o la formulación de direccionamiento de la presente divulgación. Particularmente, los métodos se llevan a cabo para obtener un efecto deseado, tal como la administración dirigida de una carga útil, prevención o tratamiento de una enfermedad, o el refuerzo de una respuesta inmunitaria adaptativa en un sujeto. En algunas modalidades, el sujeto puede ser, pero sin estar limitado a, un animal o un ser humano,
- 10 para quien la carga útil está diseñada para exhibir su eficacia, para quien es necesario el tratamiento o la prevención de una enfermedad, o para quien es necesario el refuerzo de la respuesta inmunitaria adaptativa.

[0130] *Métodos de administración dirigida de carga útil en un sujeto*

- [0131]** En algunas modalidades, se proporciona un método de administración dirigida de una carga
- 15 útil en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de la LNP al sujeto o la formulación de direccionamiento de la presente divulgación. La LNP y la carga útil son las descritas en este documento, y la carga útil está encapsulada por la LNP. Sin querer apegarnos a teorías, la administración dirigida se lleva a cabo mediante el compuesto de la presente divulgación. Particularmente, el grupo R_1 del compuesto de la presente divulgación proporciona la
- 20 afinidad/especificidad de unión deseada que se dirige a una región deseada del sujeto a través del grupo glicosilo del mismo.

[0132] *Métodos para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto*

- [0133]** En algunas modalidades, se proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de la LNP al sujeto o la formulación
- 25 de la presente divulgación. La LNP de este método encapsula una carga útil, y la carga útil es un agente terapéutico o deriva un agente terapéutico configurado para prevenir y/o tratar la enfermedad.
- [0134]** Sin querer apegarnos a teorías, la LNP o la formulación de la presente divulgación proporciona una administración dirigida a través del compuesto de la presente divulgación. Por lo tanto, al utilizar la LNP de la presente divulgación para administrar la carga útil, la eficacia de la
- 30 carga útil se puede llevar a cabo de manera más efectiva. Por ejemplo, en las modalidades en las que el grupo R_1 del compuesto comprende una estructura que se une específicamente al DC-SIGN en las células dendríticas, se puede administrar efectivamente una carga útil antigénica o inmunogénica a las células dendríticas para provocar respuestas inmunitarias para prevenir la enfermedad en cuestión. Esta estrategia es beneficiosa para administrar un antígeno o un ácido
- 35 nucleico que codifica un antígeno de una vacuna. Algunos otros ejemplos incluyen tener un grupo

R_1 diseñado para dirigirse a células cancerosas, de modo que se pueda administrar eficazmente un reactivo antitumoral al microambiente del cáncer. Esta estrategia puede aumentar la eficacia del reactivo antitumoral y reducir los efectos secundarios del tratamiento.

[0135] En algunas modalidades, la enfermedad se caracteriza por una actividad proteica o polipeptídica disfuncional o aberrante. Por ejemplo, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedades raras, enfermedades infecciosas, cáncer y enfermedades proliferativas, enfermedades genéticas (por ejemplo, fibrosis quística), enfermedades autoinmunes, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardio y renovasculares, y enfermedades metabólicas.

[0136] En algunas modalidades, la enfermedad puede ser cáncer o enfermedades infecciosas. En ciertas modalidades, la enfermedad puede ser una infección asociada a virus, incluyendo, pero sin estar limitado a, el virus parainfluenza humano 3, el virus respiratorio sincitial (VRS), el citomegalovirus (CMV), el metapneumovirus humano (hMPV) o las infecciones asociadas al SARS-CoV-2 (COVID-19).

[0137] Métodos para reforzar una respuesta inmunitaria adaptativa

[0138] En algunas modalidades, se proporciona un método para reforzar una respuesta inmunitaria adaptativa, que comprende administrar una cantidad efectiva de la LNP de la presente divulgación a un sujeto. La LNP de este método encapsula una carga útil dentro de un espacio interior definido por una membrana de la LNP, y la carga útil es un agente terapéutico o deriva un agente terapéutico configurado para provocar una respuesta inmunitaria adaptativa en el sujeto.

[0139] Sin querer apegarnos a teorías, la LNP de la presente divulgación proporciona una administración dirigida a una célula inmunitaria a través del compuesto de la presente divulgación. En algunas modalidades, el grupo R_1 del compuesto comprende una estructura que se une a una célula presentadora de antígenos con la especificidad o afinidad deseadas. Por ejemplo, el grupo R_1 podría comprender una estructura que se une específicamente al DC-SIGN en las células dendríticas, de modo que la LNP sea capaz de administrar la carga útil inmunogénica específicamente a las células dendríticas para facilitar el inicio de una respuesta inmunitaria adaptativa.

[0140] En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria adaptativa reforzada es contra una enfermedad, incluyendo, pero sin estar limitada a, el cáncer o una enfermedad infecciosa. La enfermedad infecciosa, por ejemplo, puede ser una infección asociada a un virus, incluyendo, pero sin estar limitada a, el virus parainfluenza humano 3, el virus respiratorio sincitial (VRS), el citomegalovirus (CMV), el metapneumovirus humano (hMPV) o las infecciones asociadas al SARS-CoV-2 (COVID-19).

[0141] Administración

[0142] En cuanto a los métodos de la presente divulgación, en algunas modalidades, se administra al sujeto una dosis única de la LNP o de la formulación de direccionamiento de la presente divulgación, que encapsula o no encapsula una carga útil. Sin embargo, en algunas modalidades, se administra al sujeto la LNP en una dosis inicial seguida de al menos una dosis de estimulación, por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte o más dosis de seguimiento, con un intervalo entre cada dosis de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semanas, o aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como, incluidos o excluidos, 1 a 7 días, 1 a 5 días, 1 a 3 días, 1 a 10 semanas, 1 a 8 semanas, 1 a 6 semanas, 1 a 4 semanas, 1 a 2 semanas, 1 a 12 meses, 1 a 8 meses, 1 a 6 meses, 1 a 4 meses, 1 a 2 meses o 6 a 12 meses. En ciertas modalidades, la LNP de la presente divulgación que encapsula una carga útil se administra dos veces en dosis iguales o diferentes, y las dos administraciones están separadas por 1 día, 3 días, 5 días, 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 1 año, 1 a 5 días, 1 a 2 semanas, 1 a 3 meses, 1 a 6 meses, 1 mes a 1 año, 3 meses a 1 año o 6 meses a 1 año.

[0143] *Vía de administración.* La LNP o la formulación descritas en este documento pueden administrarse por cualquier vía. Las vías adecuadas incluyen, pero sin estar limitadas a, vías oral, nasal, mucosa, submucosa, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, intradérmica, transdérmica y bucal. Algunas aplicaciones tópicas prácticas incluyen, pero sin estar limitadas a, gotas, aerosoles, geles o pomadas para el epitelio mucoso de los ojos, la nariz, la boca, el ano o la vagina. Otras vías de administración posibles son la aplicación de aerosoles o polvos mediante inhalación a través de las vías respiratorias.

[0144] *Cantidad de administración efectiva.* La cantidad efectiva descrita en este documento se refiere a la cantidad suficiente para proporcionar un efecto deseado. En las modalidades donde el propósito de administrar la LNP de la presente divulgación es tratar una enfermedad, la cantidad efectiva se refiere a una cantidad terapéuticamente efectiva, mientras que en algunas otras modalidades donde el propósito es prevenir una enfermedad, la cantidad efectiva se refiere a una cantidad profilácticamente efectiva.

[0145] Sin embargo, en algunas otras modalidades donde el propósito de administrar la LNP con carga útil es el refuerzo de una respuesta inmunitaria adaptativa, la cantidad efectiva puede determinarse como una cantidad suficiente para inducir una respuesta inmunitaria específica del antígeno en un sujeto al que se le administra la LNP y la carga útil. La respuesta inmunitaria específica del antígeno puede caracterizarse midiendo el título de anticuerpos contra el polipéptido antigénico (es decir, la carga útil o el producto de la carga útil) producido en un sujeto al que se le administran la LNP y la carga útil. En algunas modalidades, la medición puede realizarse utilizando

un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

[0146] En algunas modalidades, se utiliza un título de anticuerpos para evaluar si un sujeto ha tenido una infección o para determinar si se requieren inmunizaciones. En algunas modalidades, se utiliza un título de anticuerpos para determinar la fuerza de una respuesta autoinmune, para determinar si se necesita una inmunización de estímulo o si se ha aplicado un estímulo a una inmunización, para determinar si una vacuna anterior fue eficaz y/o para identificar cualquier infección reciente o anterior.

[0147] La cantidad efectiva de los métodos de la presente divulgación puede determinarse con base en varios factores, incluyendo, pero sin estar limitados a, las condiciones de los sujetos (edad, sexo, especie, peso corporal, estado de salud, etc.), la evolución de la enfermedad que se va a tratar, la vía de administración, la dosis y el intervalo de administración, y la naturaleza de la carga útil. En cuanto a la naturaleza de la carga útil, por ejemplo, en las modalidades donde se utiliza la LNP de la presente divulgación para transportar un ARNm como en una vacuna de ARNm, la cantidad efectiva puede determinarse con base en la cantidad efectiva de ARNm necesaria para provocar una respuesta inmunitaria suficiente en el sujeto. En consecuencia, en algunas modalidades en las que la carga útil es ARNm, la cantidad efectiva de los métodos de la presente divulgación es de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 microgramos (μg o ug), o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como incluir o excluir, 5 microgramos a 1000 microgramos, 5 microgramos a 900 microgramos, 5 microgramos a 800 microgramos, 5 microgramos a 700 microgramos, 5 microgramos a 600 microgramos, 5 microgramos a 500 microgramos, 5 microgramos a 400 microgramos, 5 microgramos a 300 microgramos, 5 microgramos a 200 microgramos, 5 microgramos a 175 microgramos, 5 microgramos a 150 microgramos, 5 microgramos a 125 microgramos, 5 microgramos a 100 microgramos, 5 microgramos a 90 microgramos, 5 microgramos a 80 microgramos, 5 microgramos a 70 microgramos, 5 microgramos a 60 microgramos, 5 microgramos a 50 microgramos, 5 microgramos a 40 microgramos, 5 microgramos a 30 microgramos, 5 microgramos a 20 microgramos, 5 microgramos a 10 microgramos, 10 microgramos a 1000 microgramos, 10 microgramos a 900 microgramos, 10 microgramos a 800 microgramos, 10 microgramos a 700 microgramos, 10 microgramos a 600 microgramos, 10 microgramos a 500 microgramos, 10 microgramos a 400 microgramos, 10 a 300 microgramos, 10 a 200 microgramos, 10 a 175 microgramos, 10 a 150 microgramos, 10 a 125 microgramos, 10 a 100 microgramos, 10 microgramos a 90 microgramos, 10 microgramos a 80 microgramos, 10 microgramos a 70 microgramos, 10 microgramos a 60 microgramos, 10 microgramos a 50 microgramos, 10 microgramos a 40 microgramos, 10 microgramos a 30 microgramos, 10 microgramos a 20 microgramos, 50

microgramos a 1000 microgramos, 50 microgramos a 900 microgramos, 50 microgramos a 800 microgramos, 50 microgramos a 700 microgramos, 50 microgramos a 600 microgramos, 50 microgramos a 500 microgramos, 50 microgramos a 400 microgramos, 50 microgramos a 300 microgramos, 50 microgramos a 200 microgramos, 50 microgramos a 175 microgramos, 50 microgramos a 150 microgramos, 50 microgramos a 125 microgramos, 50 microgramos a 100 microgramos, 50 microgramos a 90 microgramos, 50 microgramos a 80 microgramos, 50 microgramos a 70 microgramos o 50 microgramos a 60 microgramos. 100 microgramos a 1000 microgramos, 100 microgramos a 900 microgramos, 100 microgramos a 800 microgramos, 100 microgramos a 700 microgramos, 100 microgramos a 600 microgramos, 100 microgramos a 500 microgramos, 100 microgramos a 400 microgramos, 100 microgramos a 300 microgramos, 100 microgramos a 200 microgramos, 100 microgramos a 175 microgramos, 100 microgramos a 150 microgramos, 300 microgramos a 1000 microgramos, 300 microgramos a 900 microgramos, 300 microgramos a 800 microgramos, 300 microgramos a 700 microgramos, 300 microgramos a 600 microgramos, 300 microgramos a 500 microgramos, 300 microgramos a 400 microgramos, 500 microgramos a 1000 microgramos, 500 microgramos a 900 microgramos, 500 microgramos a 800 microgramos, 500 microgramos a 700 microgramos, 500 microgramos a 600 microgramos, 600 microgramos a 800 microgramos, o 700 a 900 microgramos.

[0148] No obstante, dada la administración dirigida que proporciona la LNP de la presente divulgación, cabe esperar que la cantidad efectiva necesaria en los métodos de la presente divulgación sea inferior a la cantidad efectiva necesaria en otros métodos de administración no dirigida. Por ejemplo, la cantidad efectiva requerida en los métodos de la presente divulgación podría ser inferior a la cantidad efectiva requerida en otros métodos de administración no dirigida en al menos un 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 99%, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como, incluidos o excluidos, 1 al 99%, 1 a 95%, 1 al 90%, 1 al 80%, 1 al 70%, 1 al 60%, 1 al 50%, 1 al 40%, 1 al 30%, 1 al 20%, 1 al 10%, 1 al 5%, 5 al 99%, 5 al 95%, 5 al 90%, 5 al 80%, 5 al 70%, 5 al 60%, 5 al 50%, 5 al 40%, 5 al 30%, 5 al 20%, 5 al 10%, 10 al 90%, 10 al 80%, 10 al 70%, 10 al 60%, 10 al 50%, 10 al 40%, 10 al 30%, 10 al 20%, 30 al 99%, 30 al 95%, 30 al 90%, 30 al 80%, 30 al 70%, 30 al 60%, 30 al 50%, 30 al 40%, 50 al 99%, 50 al 95%, 50 al 90%, 50 al 80%, 50 al 70%, 50 al 60%, 70 al 99%, 70 al 95%, 70 al 90%, 70 al 80%, 80 al 99%, 80 al 95%, 80 al 90%, 90 al 99% o 95 al 99%.

[0149] Además, en algunas modalidades donde se utiliza la LNP de la presente divulgación para administrar un agente antigénico o un ácido nucleico que codifica el agente antigénico para inducir anticuerpos contra el agente antigénico, el título del anticuerpo inducido por la presente divulgación, en comparación con el título del anticuerpo inducido por métodos de administración no dirigida, aumenta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 logaritmos, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos

anteriores, tal como, incluidos o excluidos, 1 a 10 logaritmos, 1 a 8 logaritmos, 1 a 6 logaritmos, 1 a 4 logaritmos, 2 a 9 logaritmos, 2 a 7 logaritmos, 2 a 5 logaritmos, 3 a 10 logaritmos, 3 a 8 logaritmos, 3 a 5 logaritmos o 4 a 6 logaritmos.

5 **[0150]** En algunas otras modalidades, donde se utiliza la LNP de la presente divulgación para administrar un agente antigénico o un ácido nucleico que codifica el agente antigénico para inducir una respuesta inmunitaria contra el agente antigénico, el título de anticuerpos contra el agente antigénico inducido por la presente divulgación, en comparación con el de los métodos de administración no dirigida, es 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces mayor, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como, incluidos o excluidos, 0.1 a 10, 0.1 a 9, 0.1 a 8, 0.1 a 7, 0.1 a 6, 0.1 a 5, 0.1 a 4, 0.1 a 3, 0.1 a 2, 0.1 a 1, 0.1 a 0.5, 0.5 a 10, 0.5 a 9, 0.5 a 8, 0.5 a 7, 0.5 a 6, 0.5 a 5, 0.5 a 4, 0.5 a 3, 0.5 a 2, 0.5 a 1, 1 a 10, 1 a 9, 1 a 8, 1 a 7, 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, 3 a 10, 3 a 9, 3 a 8, 3 a 7, 3 a 6, 3 a 5, 3 a 4, 5 a 10, 5 a 9, 5 a 8, 5 a 7, 5 a 6, 7 a 10, 7 a 9, 7 a 8, u 8 a 10.

15 **[0151]** Sin embargo, en algunas modalidades donde se utiliza la LNP de la presente divulgación para administrar un agente antigénico o un ácido nucleico que codifica el agente antigénico para inducir una respuesta inmunitaria contra el agente antigénico, la respuesta inmunitaria se induce 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 días antes de que la respuesta inmunitaria inducida por métodos de administración no dirigida, o cualquier intervalo definido por los puntos extremos anteriores, tal como, incluidos o excluidos, 1 a 20, 1 a 18, 1 a 14, 1 a 10, 1 a 6, 2 a 20, 2 a 18, 2 a 14, 2 a 10, 2 a 6, 5 a 20, 5 a 18, 5 a 14 o 5 a 10 días antes.

20 **[0152]** En algunas modalidades, la LNP, Como se describe en este documento en los métodos de la presente divulgación, se administra en un nivel de dosis suficiente para administrar una carga útil de aproximadamente 0.0001 mg/kg a 100 mg/kg, de aproximadamente 0.001 mg/kg a 0.05 mg/kg, de aproximadamente 0.005 mg/kg a 0.05 mg/kg, de aproximadamente 0.001 mg/kg a 0.005 mg/kg, 25 de aproximadamente 0.05 mg/kg a 0.5 mg/kg, de aproximadamente 0.01 mg/kg a 50 mg/kg, de aproximadamente 0.1 mg/kg a 40 mg/kg, de aproximadamente 0.5 mg/kg a 30 mg/kg, de aproximadamente 0.01 mg/kg a 10 mg/kg, de aproximadamente 0.1 mg/kg a 10 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a 25 mg/kg, por peso corporal del sujeto por día, uno o más veces al día, para obtener el efecto *in vivo* deseado.

30 **[0153] DEFINICIÓN**

[0154] A menos que se defina específicamente lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entendería comúnmente una persona experimentada en la materia a la que pertenece esta divulgación. A menos que se indique lo contrario, las técnicas empleadas o contempladas en este documento son metodologías estándar 35 bien conocidas por los experimentados en la materia. La práctica de la presente divulgación

empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de microbiología, cultivo de tejidos, biología molecular, química, bioquímica y tecnología de ADN recombinante, que se encuentran dentro de los conocimientos técnicos del campo. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no limitativos. Lo siguiente se presenta a modo de ilustración y no pretende

5 limitar el alcance de la divulgación.

[0155] Debe entenderse que los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tal como el peso molecular, las condiciones de reacción y los resultados, etc., utilizados para describir y reclamar ciertas modalidades de la presente divulgación en algunas instancias son modificados por el término “aproximadamente”. Un experimentado en la materia comprendería el significado del

10 término “aproximadamente” en el contexto del valor que califica. Los valores numéricos presentados en algunas modalidades de la presente divulgación pueden contener ciertos errores resultantes de la desviación estándar en sus respectivas mediciones de prueba. Por ejemplo, el término “aproximadamente”, Como se utiliza en este documento, se refiere a un valor medible, tal como una cantidad, una duración temporal y similares, y pretende abarcar variaciones de $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$,

15 $\pm 1\%$ o $\pm 0.1\%$ con respecto al valor especificado, ya que estas variaciones son apropiadas.

[0156] Como se utiliza en este documento, “sustancialmente” significa suficiente para funcionar con el fin previsto. Por lo tanto, el término “sustancialmente” permite variaciones menores e insignificantes con respecto a un estado, dimensión, medición, resultado o similar absoluto o perfecto, Como lo esperaría una persona experimentada en la materia, pero que no afectan de

20 manera apreciable al rendimiento general. Cuando se utiliza con respecto a valores numéricos o parámetros o características expresados como valores numéricos, “sustancialmente” significa dentro del diez por ciento.

[0157] Como se utiliza en este documento, “tratar”, “tratamiento” y “tratando” hacen referencia a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, por ejemplo, resultados clínicos. A los

25 efectos de esta divulgación, los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir la inhibición o supresión del inicio o la progresión de una infección o una enfermedad; la mejora o la reducción del desarrollo de los síntomas de una infección o enfermedad; o una combinación de los mismos.

[0158] Como se utilizan en este documento, “prevenir” y “prevención” se utilizan de manera intercambiable con “profilaxis” y pueden significar la prevención completa de la infección o la

30 prevención del desarrollo de los síntomas de esa infección, un retraso en la aparición de una enfermedad o sus síntomas, o una disminución de la gravedad de una infección desarrollada posteriormente o de sus síntomas.

[0159] Como se utiliza en este documento, “glucano” o “grupo glicosilo” se refiere a un polisacárido, oligosacárido o monosacárido. Los glucanos pueden ser monómeros o polímeros de residuos de

35 azúcar y pueden ser lineales o ramificados. Un glucano puede incluir residuos de azúcar natural (por

ejemplo, glucosa, N-acetilglucosamina, ácido N-acetilneuramínico, galactosa, manosa, fucosa, hexosa, arabinosa, ribosa, xilosa, etc.) y/o azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluororribosa, 2'-desoxirribosa, fosfomanosa, 6'-sulfo N-acetilglucosamina, etc.).

[0160] Como se utiliza en este documento, “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, saturada o insaturada, que contiene un número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₁₋₆ indica que el grupo puede tener de 1 a 6 (incluidos los extremos) átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos incluyen metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo y n-hexilo. Un grupo “heteroalquilo” es un grupo alquilo en el que al menos un carbono de la cadena ha sido reemplazado por un heteroátomo. En algunas modalidades, el grupo heteroalquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono. El término “alcoxi” se refiere a la porción —OR, donde R es alquilo. El término “ariloxi” se refiere a la porción —OR, donde R es arilo.

[0161] Como se utiliza en este documento, “alquenilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos que incluye al menos un doble enlace, que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, y que contiene un número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₂₋₆ indica que el grupo puede tener 2 a 6 (incluidos los extremos) átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitativos incluyen etenilo y prop-1-en-2-ilo.

[0162] Como se utiliza en este documento, “alquinilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos que incluye al menos un triple enlace, que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, y que contiene un número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₂₋₆ indica que el grupo puede tener 2 a 6 (incluidos los extremos) átomos de carbono. Ejemplos no limitativos incluyen etinilo y 3,3-dimetilbut-1-in-1-ilo.

[0163] Como se utiliza en este documento, “cicloalquilo” se refiere a un radical hidrocarburo no aromático cíclico, bicíclico, fusionado o espiránico que tiene 3 a 10 carbonos, tal como 3 a 8 carbonos, tal como 3 a 7 carbonos, en donde el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. Entre los ejemplos de cicloalquilos se incluyen los anillos de cinco, seis y siete miembros. Un cicloalquilo puede incluir uno o más elementos de insaturación; un cicloalquilo que incluye un elemento de insaturación también se denomina en este documento “cicloalquenilo”. Algunos ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

[0164] Como se utiliza en este documento, “heterocicloalquilo” se refiere a un radical no aromático de sistema de anillo monocíclico de 5 a 8 miembros, bicíclico de 8 a 12 miembros o tricíclico de 11 a 14 miembros fusionados o espiránicos que tiene 1 a 3 heteroátomos si es monocíclico, 1 a 6 heteroátomos si es bicíclico o 1 a 9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1 a 3, 1 a 6 o 1 a 9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente), en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo

pueden ser sustituidos por un sustituyente. Los heterocicloalquilo también pueden incluir miembros de anillo oxidados, tal como —N(O)— , —S(O)— y $\text{—S(O)}_2\text{—}$. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen anillos heterocíclicos de cinco, seis y siete miembros. Algunos ejemplos son piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofurano y similares.

- 5 **[0165]** Como se utiliza en este documento, “arilo” o “grupo arilo” se refiere a una porción formada por la remoción de uno o más átomos de hidrógeno (H) o deuterio (D) de un compuesto aromático. El grupo arilo puede ser un solo anillo (monocíclico) o tener múltiples anillos (bicíclicos o más) fusionados entre sí o enlazados covalentemente. Un “arilo carbocíclico” solo tiene átomos de carbono en el(los) anillo(s) aromático(s). Por “heteroarilo” se entiende un sistema de anillos
- 10 aromáticos que contiene 5 a 14 átomos de anillo aromático, que puede ser un solo anillo, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados, en donde al menos un átomo de anillo aromático es un heteroátomo seleccionado de, pero sin estar limitado a, el grupo que consiste en O, S y N. Los heteroarilos también pueden incluir miembros de anillo oxidados, tal como —N(O)— , —S(O)— y $\text{—S(O)}_2\text{—}$. Ejemplos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares. Ejemplos también incluyen carbazolilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1H-bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotienilo, benzofuranilo,
- 15
- 20 isobenzofurano y similares.

[0166] Como se utiliza en este documento, “amina” se refiere a un compuesto que contiene un átomo de nitrógeno básico con un par solitario. El término “amino” se refiere al grupo funcional o porción —NH_2 , —NHR o —NR_2 , donde R es igual o diferente en cada caso y puede ser un grupo alquilo o un grupo arilo.

- 25 **[0167]** Como se utiliza en este documento, “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, bromo, cloro o yodo. En particular, se refiere en general a flúor o a cloro cuando está fijado a un grupo alquilo y, además, incluye bromo o yodo cuando se encuentra en un grupo arilo o heteroarilo.

- [0168]** Como se utiliza en este documento, el término “haloalquilo” se refiere a un alquilo como se define en este documento, que está sustituido por uno o más grupos halógenos. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un cloro o un fluoro dentro del grupo alquilo. El cloro y el fluoro a menudo están presentes como sustituyentes en grupos alquilo o cicloalquilo; fluoro, cloro y bromo a menudo están presentes en grupos arilo o heteroarilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halógenos iguales o una combinación de diferentes grupos
- 30
- 35 halógenos en el alquilo. En general, el polihalogenoalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3

o 2 grupos halógenos. Ejemplos no limitativos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos halógenos, por ejemplo, trifluorometilo.

[0169] Como se utiliza en este documento, a menos que se especifique lo contrario, el término “heteroátomo” se refiere a un átomo de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

[0170] EJEMPLO

[0171] Ejemplo 1: Síntesis de compuestos ejemplares de la presente divulgación

[0172] *Materiales químicos y métodos*

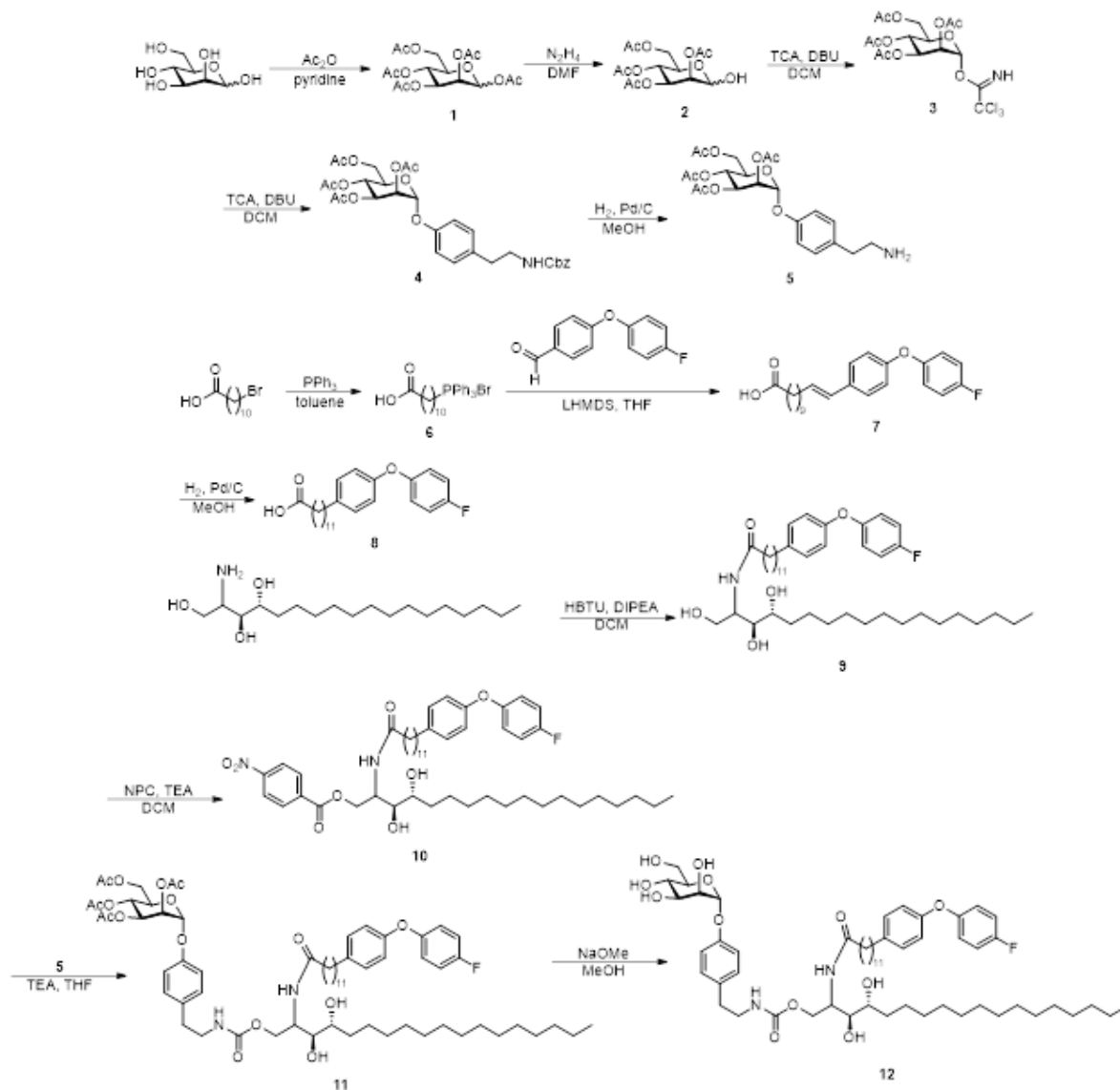
[0173] Para la síntesis química, todos los materiales de inicio y reactivos obtenidos comercialmente se compraron a Sigma-Aldrich y se utilizaron como se recibieron, salvo que se indique lo contrario. Todas las reacciones se llevaron a cabo en material de vidrio secado al horno, en atmósfera de nitrógeno y utilizando disolventes secos. Se registraron espectros de ^1H y ^{13}C RMN en un espectrómetro Bruker AV-600 y se referenciaron al disolvente utilizado (CDCl_3 a δ 7.24 y 77.23, CD_3OD a δ 3.31 y 49.2, y D_2O a δ 4.80, y $\text{DMSO}-d_6$ a δ 2.5 y 39.51 para ^1H y ^{13}C , respectivamente). Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm utilizando la siguiente convención: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete), integración y constantes de acoplamiento (J), con J reportado en Hz. Espectros de masas de alta resolución se registraron en condiciones de espectroscopia de masas con ionización por electrospray y analizador de tiempo de vuelo (ESI-TOF, Electrospray Ionization Time of Flight). Se utilizó gel de sílice (E, Merck) para la cromatografía flash. El sistema de purificación mediada por inteína con etiqueta de afinidad de unión a quitina (IMPACTTM, Intein Mediated Purification with Affinity Chitinbinding Tag) se adquirió de New England Biolabs. La resina de purificación con etiqueta His (His-tag) se adquirió de Roche. La columna HiTrap IMAC (5 ml) se adquirió de GE Healthcare Life Sciences. Se utilizó cromatografía de permeación en gel (GPC, Gel Permeation Chromatography) equipada con cromatografía líquida Ultimate 3000 asociada a un detector de índice de refracción 101 y columnas Shodex para analizar los productos poliméricos utilizando tetrahidrofurano (THF) como eluyente a 30°C con un caudal de 1 ml min⁻¹. La calibración se realizó con base en el estándar Shodex de poliestireno lineal estrecho (SM-105). El peso molecular (Mw, Molecular Weight) y la dispersión de los productos poliméricos se calcularon utilizando el software DIONEX Chromeleon. Las imágenes de microscopía electrónica de transmisión (TEM, Transmission Electron Microscopy) se obtuvieron mediante un FEI Tecnai G2 F20 S-Twin.

[0174] Los materiales químicos y los métodos descritos en este documento se aplican a todos los ejemplos descritos en la presente divulgación.

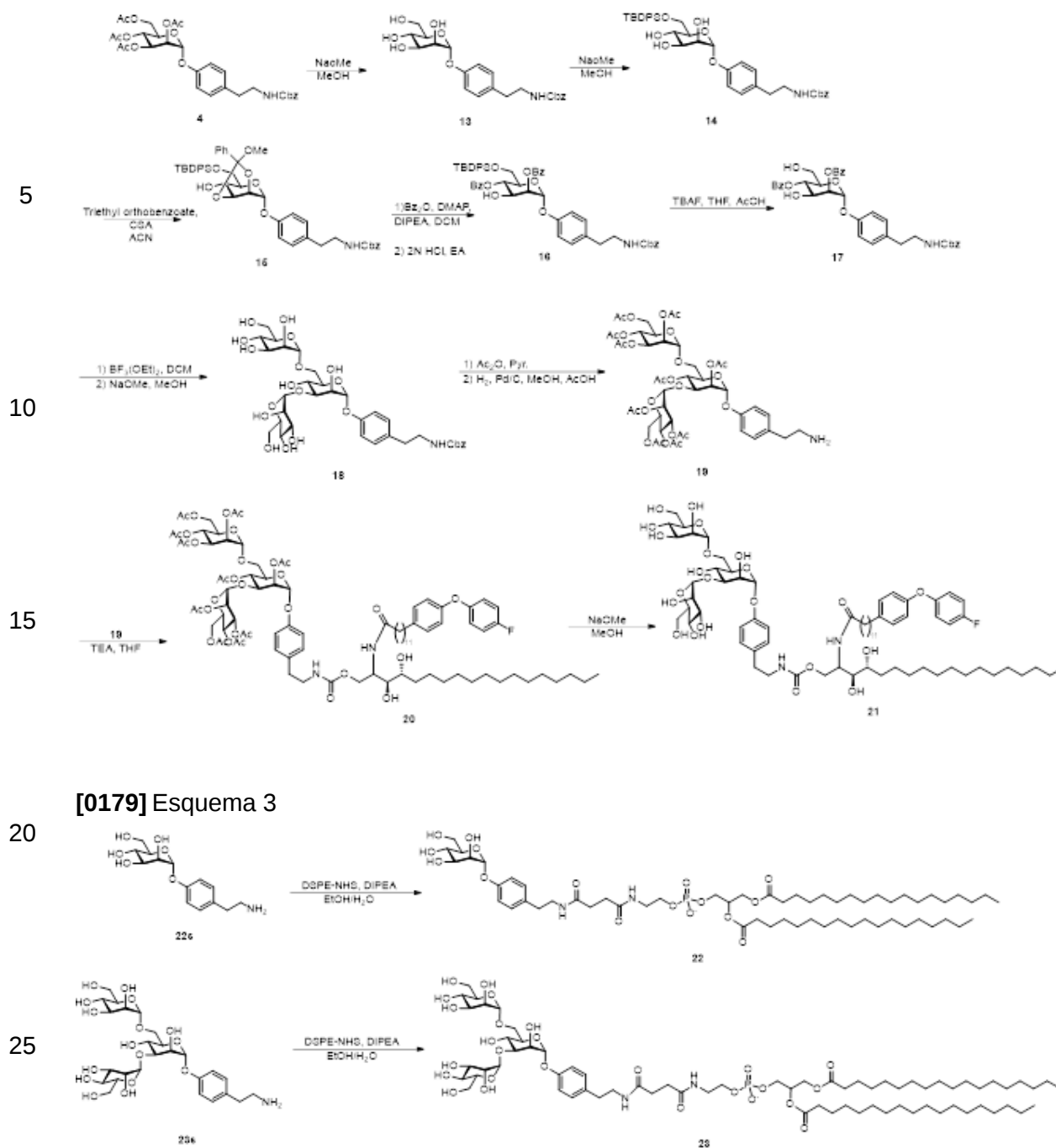
[0175] Síntesis y Resultados

[0176] Los compuestos ejemplares descritos aquí se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 1, Esquema 2 y Esquema 3 de síntesis de más adelante. Los procedimientos de síntesis detallados se describen más adelante.

5 [0177] Esquema 1



[0178] Esquema 2

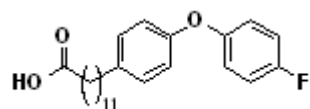


[0179] Esquema 3

[0180] Compuestos 1 a 5

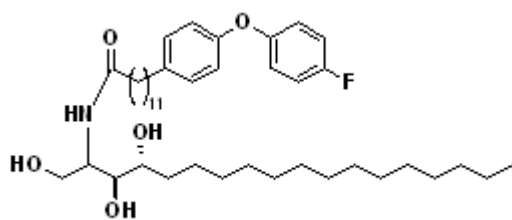
[0181] Los compuestos **1-5** se sintetizaron y caracterizaron de acuerdo con un protocolo publicado (ACS Nano 2021, 15, 309-321).

[0182] Compuesto 8



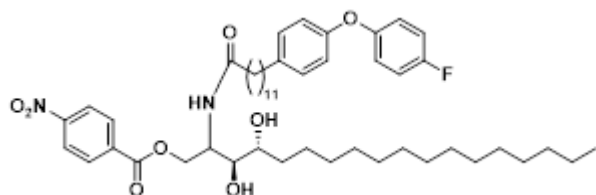
[0183] Se preparó bromuro de (11-carboxinonil)trifenilfosfonio **6** (2.5 g, 10 mmol) mediante reflujo de trifenilfosfina (10 mmol) y ácido 11-bromoundecanoico (10 mmol). Luego se disolvió en 50 ml de tetrahidrofurano (THF) y enfrió a 0°C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio ((LHMDS, lithium bis(trimethylsilyl)amide); 1 M en THF, 20 mmol) a la solución para producir un iluro naranja. Después de esto, se añadió gota a gota 4-(4-fluorofenoxi)benzaldehído (12 mmol) en 20 ml de THF a la solución y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con metanol y se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo (EA, Ethyl Acetate) y salmuera y, luego se secó sobre MgSO₄. Tras la remoción del disolvente, la mezcla se cromatografió en gel de sílice (EA-Hex = 1:2) para obtener el ácido graso insaturado **7**. El ácido graso saturado se preparó mediante hidrogenación catalítica en 50 ml de metanol que contenía un 10% en mol de paladio al 10% sobre carbón (Pd/C). La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto hidrogenado se filtró a través de Celite y la solución resultante se concentró y se cromatografió en gel de sílice (EA-Hex = 1:2) para obtener el producto como un sólido amarillo (66%).

[0184] Compuesto 9



[0185] Compuesto **9**. Al compuesto **8** (1 mmol) en THF (10 ml) se añadió EDC (1.5 mmol), HOBt (1.5 mmol), DMAP (0.1 mmol), trimetilamina (2 mmol) y fitoesfingosina (1.2 mmol) y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. Luego se removió el disolvente por evaporación, seguido de una extracción con EA/H₂O. La capa orgánica recogida se lavó con NaHCO₃(ac) saturado, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/Hex 1:1) para obtener el compuesto **9** (74%).

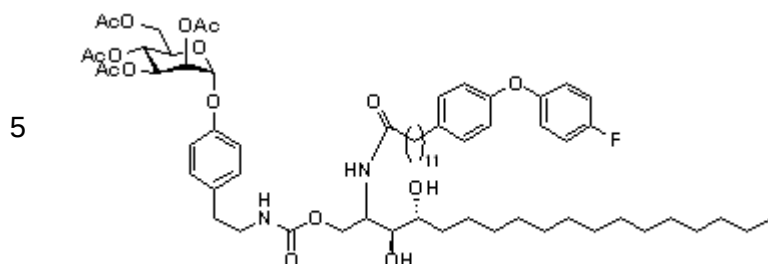
[0186] Compuesto 10



[0187] Se añadió 4-nitrofenilcloroformiato (2 mmol) y trimetilamina (2 mmol) al compuesto **9** (1 mmol) en THF (10 ml), y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. Luego se removió el disolvente por evaporación y el compuesto bruto se utilizó directamente para

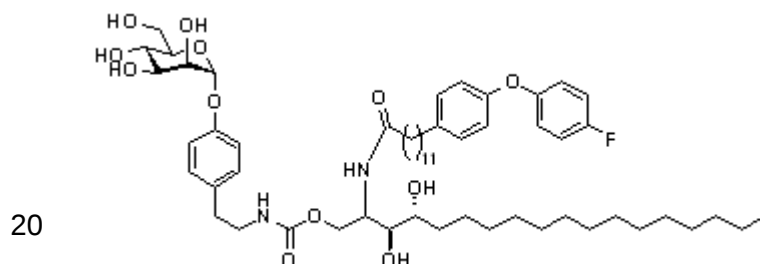
el siguiente paso sin purificación adicional.

[0188] Compuesto 11



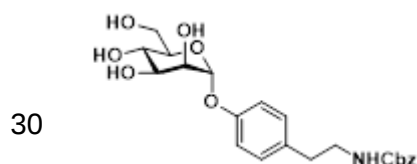
10 **[0189]** Se añadió el compuesto 10 (1 mmol) y trimetilamina (2 mmol) al compuesto 5 (1 mmol) en THF (10 ml), y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se removió el disolvente por evaporación, seguido de una extracción con EA/H₂O. La capa orgánica recogida se lavó con NaHCO₃(ac) saturado, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/Hex 1:1+10% MeOH) para obtener el compuesto 11 (59%).

15 **[0190] Compuesto 12**



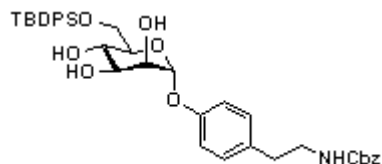
25 **[0191]** Se añadió NaOMe (0.2 eq) al compuesto 11 en MeOH y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con resina de intercambio iónico (IR-120) y luego se filtró y se concentró hasta secarse al vacío para obtener el compuesto 12 (cant.).

[0192] Compuesto 13



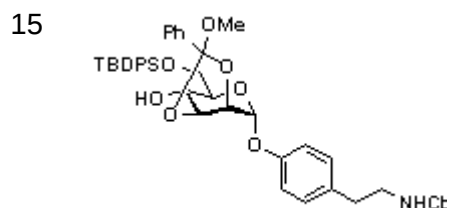
[0193] Se añadió NaOMe (0.2 eq) al compuesto 4 en MeOH y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con IR-120 y luego se filtró y se concentró hasta secarse al vacío para obtener el compuesto 13 (cant.).

35 **[0194] Compuesto 14**



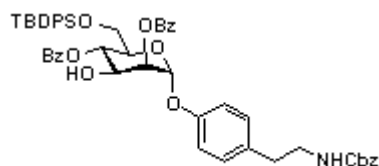
- 5 **[0195]** Se añadió NaOMe (0.2 eq) al compuesto 13 (1 mmol) en MeOH y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con IR-120 y luego se filtró y se concentró hasta secarse al vacío. Después se disolvió en diclorometano (DCM) anhidro (10 ml) y se trató con imidazol (1.5 mmol) a 0°C, seguido de la adición de cloruro de tertbutil difenil sililo (TBDPSCI) (1.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h en atmósfera
- 10 de nitrógeno. La reacción se detuvo con la adición de MeOH. Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se removió el disolvente a presión reducida para obtener un residuo seco que se purificó mediante cromatografía en columna con MeOH/DCM (1/10) para obtener el compuesto 14 (82%).

[0196] Compuesto 15



- 20 **[0197]** A una solución del compuesto 14 (1 mmol) y una cantidad catalítica de ácido canforsulfónico (CSA) (0.1 mmol) en CH₃CN (20 ml) se añadió ortobenzoato de trimetilo (3 mmol) a temperatura ambiente bajo presión atmosférica de nitrógeno. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió trietilamina (Et₃N) para detener la reacción y la mezcla resultante se secó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con EA/Hex (1/2) para obtener el compuesto
- 25 15 (79%).

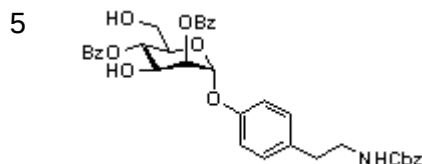
[0198] Compuesto 16



- [0199]** Se disolvió el compuesto 15 (1 mmol) en DCM (10 ml) y se mezcló secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (2 mmol), anhídrido benzoico (2 mmol) y DMAP (0.1 mmol). Después de agitar durante 2 horas, se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un residuo seco y luego se vertió en EA (20 ml) y HCl 2 N (10 ml) con agitación vigorosa durante 30 minutos. Luego
- 35 se removió el disolvente por evaporación, seguido de una extracción con EA/H₂O. La capa orgánica

recogida se lavó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ helado saturado, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . El residuo seco se purificó mediante cromatografía en columna con EA/Hex (1/2) para obtener el compuesto 16 (71%).

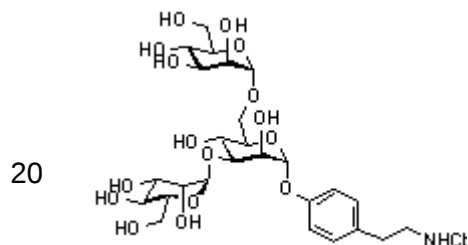
[0200] Compuesto 17



10 **[0201]** Se añadió al compuesto 16 (1 mmol) ácido acético (AcOH) (4 mmol) y 1 M de fluoruro de tetraburilamonio (TBAF) (2.4 mmol en THF) a 0°C . La mezcla resultante se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente, se agitó durante otras 2 h y, luego, se diluyó con EA. La capa orgánica se lavó con $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado, agua y salmuera, se secó con MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo seco se purificó mediante cromatografía en columna con EA/Hex (1/2) para obtener el compuesto 17 (88%).

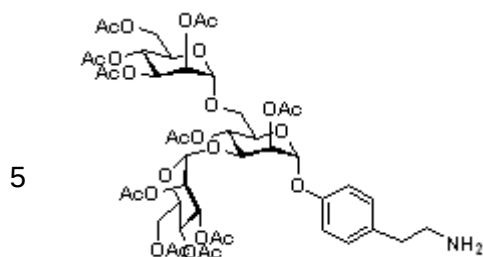
15 **[0202]**

[0203] Compuesto 18



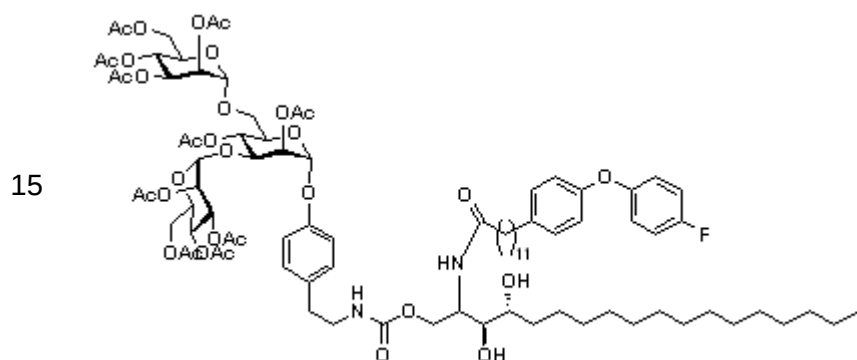
25 **[0204]** Se enfrió a -40°C una solución agitada del compuesto 17 (1 mmol) y tamiz molecular 4A (0.1 g) en DCM anhidro (10 ml) y, luego, se añadió gota a gota trifluoro de boro dietil éterato ($\text{BF}_3(\text{OEt})_2$) (0.1 mmol) a la solución. Se añadió gota a gota una solución del compuesto 3 en DCM anhidro a la mezcla anterior y se agitó durante 1 h a -40°C . Después de esto, la reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. La solución se enfrió añadiendo trietilamina, luego se realizó una filtración y se añadió $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash sobre gel de sílice para obtener un producto trisacárido. Luego el producto se disolvió en MeOH, se añadió NaOMe (0.2 eq) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con IR-120 y luego se filtró y se concentró hasta secarse al vacío. La mezcla desacetilada se purificó mediante Bio-Gel P-2 Gel (Biorad) con H_2O como eluyente para obtener un trisacárido puro. El compuesto se liofilizó hasta secarse para obtener el compuesto 18 (39%).

35

[0205] Compuesto 19

[0206] Se añadió NaOMe (0.2 eq) al compuesto 13 (1 mmol) en MeOH y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con IR-120 y luego se filtró y se concentró hasta secarse al vacío.

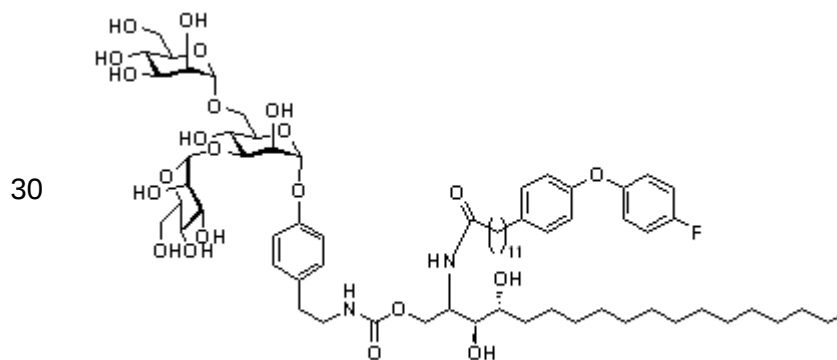
10

[0207] Compuesto 20

[0208] Se añadió el compuesto 10 (1 mmol) y trimetilamina (2 mmol) al compuesto 19 (1 mmol) en THF (10 ml), y la solución resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se removió el disolvente por evaporación, seguido de una extracción con EA/H₂O. La capa orgánica recogida se lavó con NaHCO₃(ac) saturado, agua y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA/Hex 1:1+10% MeOH) para obtener 20.

20

25

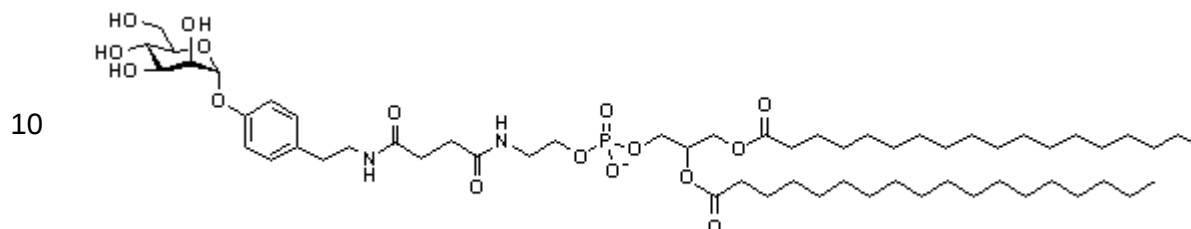
[0209] Compuesto 21

[0210] Se añadió NaOMe (0.2 eq) al compuesto 20 en MeOH y la solución resultante se agitó bajo

35

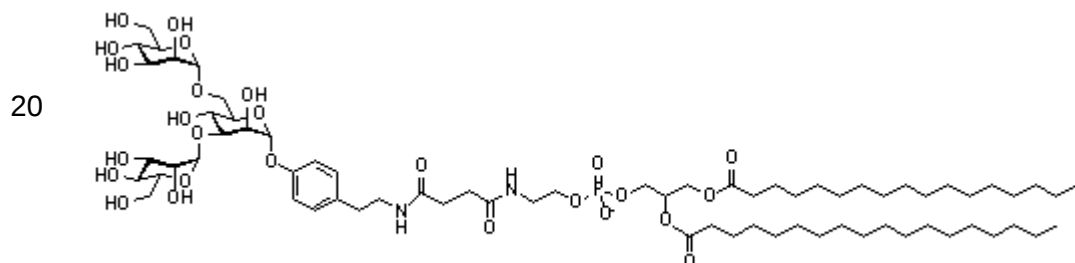
nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con IR-120 y luego se filtró y se concentró hasta secarse al vacío para obtener el compuesto 21 (cant.). El compuesto 21 resultante se examinó utilizando espectro LCMS, que muestra picos a 1236.13, 1245.16, 1247.64, 1268.77, 1279.86, 1305.99, 1308.13, 1311.57, 1313.93, 1343.46, 1354.29, 1355.60, 1358.33, 1379.12, 1403.82, 1408.57, 1425.66, 1448.31, 1453.30, 1458.39, 1467.71, 1471.33, y 1491.66 (Figura 12).

[0211] Compuesto 22



[0212] Se añadió arilmanósida 22s (0.1 mmol) en EtOH/H₂O (0.5/0.5 ml) a DSPE-NHS (0.1 mmol) y trimetilamina (2 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se removió por evaporación y el producto bruto se purificó con Bio-Gel P-2 Gel con H₂O como eluyente para obtener el compuesto 22 (79%).

[0213] Compuesto 23



[0214] Se añadió ariltramanósido 23s (0.1 mmol) en EtOH/H₂O (0.5/0.5 ml) a DSPE-NHS (0.1 mmol) y trimetilamina (2 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se removió por evaporación y el producto bruto se purificó con gel Bio-Gel P-2 con H₂O como eluyente para obtener el compuesto 23 (76%).

[0215] Ejemplo 2: Preparación y caracterización de la LNP de la presente divulgación

[0216] Preparación de LNP

[0217] Se preparó una solución de mezcla lipídica en EtOH (10 mg/ml) con una relación molar del 50% de SM-102, 10% de DSPC, 38.5% de colesterol y 1.5% de DMG-PEG2000. Se preparó una formulación de LNP mezclando el compuesto de la presente divulgación con la solución de mezcla lipídica (con una relación molar de 45% de SM-102, 9% de DSPC, 34.5% de colesterol, 1.5% de DMG-PEG2000 y 10% de compuesto de la presente divulgación). La formulación de LNP se añadió a un tubo de 1.5 ml. Luego se añadió al tubo una carga útil de ARNm, diluida con tampón citrato

antes de su uso (10 mM, pH 4), a una concentración final de 0.18 ug/uL. Luego la solución acuosa de ARNm e del tubo se añadió rápidamente a una solución de etanol y se mezcló bien con un vórtex durante 1 minuto. Luego la solución resultante se dializó con micro float-A-Lyzer (8-10 K_D) contra una solución salina tamponada con fosfato (PBS, Phosphate Buffered Saline) a 4°C durante toda la noche para obtener la LNP de este ejemplo. La LNP resultante puede almacenarse a 4°C durante unos días antes de su uso.

[0218] Caracterización de la LNP

[0219] Medición del tamaño. La LNP preparada anteriormente se examinó utilizando dispersión dinámica de luz (DNP) para medir su tamaño. En primer lugar, se transfirieron 5 µl de la solución de LNP a un tubo limpio de 1.5 ml y se diluyeron con 95 µl de PBS. Luego se transfirió la mezcla a una cubeta y se midió el tamaño de las partículas de la LNP utilizando una máquina Nano ZS. La siguiente tabla muestra los tamaños y el índice de polidispersidad (PDI) de las muestras de LNP preparadas.

[0220] Tabla: medición del tamaño y el PDI

Muestra	Tamaño (nm)_Media ± DE	PDI_Media ± DE
Compuesto 24- LNP	138.5 ± 0.7074	0.1498 ± 0.002694
Compuesto 25- LNP	161 ± 0.3246	0.1221 ± 0.02095
Compuesto 12- LNP	177.5 ± 1.79	0.1381 ± 0.02234
Compuesto 22- LNP	191.7 ± 1.617	0.1625 ± 0.0294
Compuesto 23- LNP	170.7 ± 1.353	0.1109 ± 0.01918

[0221] Potencial zeta y eficiencia de encapsulación. A continuación, se evaluó la eficiencia de encapsulación de la LNP de la presente divulgación utilizando un ensayo Quant-it Ribogreen. Se preparó un reactivo Quant-it Ribogreen diluido 2000 veces con 1 X TE (Tris-EDTA) (solución de trabajo). Luego se preparó una serie de diluciones estándar de ARN de 0 a 50 ng/mL (100 µL) para obtener una curva estándar. Se transfirieron 5 µl de la solución de LNP preparada anteriormente a un tubo limpio y se diluyó hasta un volumen final de 100 µl. Luego se añadió la solución de trabajo del reactivo Quant-it Ribogreen (100 µl) a la muestra de LNP. Luego se detectó la señal de fluorescencia de la muestra utilizando un lector de microplacas (ex/em 485/535). De acuerdo con la curva estándar, la señal de fluorescencia se utilizó para calcular la concentración de ARNm no encapsulado en la solución (ng/mL). Para la medición del potencial zeta, se introdujeron 0.75 mL de DP-intermedio en células capilares y se midió a 25°C utilizando el equipo Malvern Zetasizer Pro.

[0222] Tabla: Potencial zeta y eficiencia de encapsulación

Muestra	Potencial zeta (mV)	Eficiencia de encapsulación (%)
Compuesto 24-LNP	0.113	92.15
Compuesto 25-LNP	-4.382	86.69
Compuesto 12-LNP	0.932	81.47
Compuesto 22-LNP	-0.5107	82.86
Compuesto 23-LNP	0.3875	90.00

[0223] Ejemplo 3: Absorción *in vitro* y transfección de ARNm-LNP en células Dendríticas.

[0224] Experimento 3-1

[0225] *Preparación de células esplénicas y cultivo de BMDC.* En este ejemplo se probó la absorción de varias LNP ejemplares (como se muestra en la tabla de más adelante) de acuerdo con las modalidades de la presente divulgación en células dendríticas derivadas de la médula ósea (BMDC, Bone Marrow-Derived Dendritic Cell) y células esplénicas. Para preparar las células esplénicas, se homogeneizó el bazo de ratón con el extremo esmerilado de un portaobjetos de vidrio y se trató con tampón de lisis de glóbulos rojos (Sigma) para eliminar los glóbulos rojos (RBC, Red Blood Cell), seguido de un paso por el filtro celular (BD Biosciences). La médula ósea se aisló de los fémures y tibias de ratones y se trató con tampón de lisis de RBC (Sigma-Aldrich) para eliminar los RBC. Luego las células se cultivaron en RPMI-1640 que contenía un 10% de suero fetal bovino (FBS, Fetal Bovine Serum) inactivado por calor (Thermo Fisher Scientific), 1% de penicilina/estreptomicina (Thermo Fisher Scientific), 50 μ M de 2-mercaptoetanol (Thermo Fisher Scientific) y 20 ng/ml de factor de estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) recombinante de ratón (eBioscience) en una densidad de 2×10^5 células/ml. Las células se suplementaron con un volumen igual de medio de cultivo completo (RPMI-1640, 100 U/ml de Pen/Strep, 55 μ M de 2-mercaptoetanol y 10% de FBS) el día 3 y se renovaron con la mitad del volumen del medio el día 6. El día 8, se recogieron las células en suspensión.

[0226] Tabla de las LNP ejemplares probados en este experimento.

Ejemplo	L1: Lípido ionizable	L2: Fosfatidilcolina	L3: Colesterol	L4: PEG-lípido	L5: el compuesto de la presente divulgación
1	45% en mol	9 mol	34.5% molar	1.5% en mol	Compuesto 24 10% en mol

2	45% mol	en	9% en mol	34.5% molar	1.5% en mol	Compuesto 25 10% en mol
3 Control Negativo (C.N.) (sin LNP)	ninguno		ninguno	ninguno	Ninguno	ninguno
4 Control Positivo (C.P.)	50 mol%		10% en mol	38.5% molar	1.5% en mol	ninguno

10 **[0227]** *Tratamiento de LNP en células esplénicas y BMDC.* Las células esplénicas o BMDC se incubaron con diferentes formulaciones de LNP etiquetadas con FITC en RPMI-1640 a 37°C durante 1 hora. Las células se bloquearon con un inhibidor de unión al receptor Fc (clon: 93, eBioscience) durante 20 minutos. Los esplenocitos se tiñeron con anticuerpos contra CD3 (clon: 17A2, conjugado con BV421, Biolegend) y CD19 (clon: 1D3, conjugado con PECy7, BD Biosciences). Las BMDC se
15 tiñeron con anticuerpos contra CD11c (clon N418 conjugado con APC, Biolegend). Las células etiquetadas se analizaron utilizando FACSC y un citómetro de flujo (BD Biosciences).

[0228] *Citometría de flujo.* Tras la incubación con diferentes ARNm-LNP, las células de BMDC se lavaron con tampón FACS helado (1% de FBS en 1 × DPBS con 0.1% de azida sódica) y se incubaron con anticuerpo purificado anti-CD16/32 de ratón (BioLegend) en tampón FACS en hielo
20 durante 20 minutos, seguido de un lavado con tampón FACS. Las BMDC se tiñeron con anticuerpo de alofococianina (APC) anti-CD11c de ratón (BioLengend) a 4°C durante 30 minutos y se lavaron con tampón FACS. Por último, las BMDC se tiñeron con yoduro de propidio (Sigma-Aldrich). La citometría de flujo se realizó en un citómetro de flujo FACS Canto™ (BD Bioscience).

[0229] *Resultados.* Los resultados de FACS se muestran en la **Figura 1** y en la **Figura 2** y en la
25 tabla de más adelante. La **Figura 1** muestra que las BMDC mostraron una absorción específica de las LNP fabricadas utilizando compuestos de la presente divulgación en comparación con las no BMDC. Una LNP tradicional (es decir, sin utilizar el compuesto de la presente divulgación) mostró una absorción ligeramente superior por parte de las BMDC que las no BMDC, pero la especificidad fue insignificante en comparación con la de las LNP de la presente divulgación (56.1/8.62 o 55.2/6.64
30 frente a 0.48/0.12). Similarmente, en la **Figura 2**, las células dendríticas (DC) mostraron una absorción específica de las LNP de la presente divulgación al menos 3 veces mayor que la células B (30.6/10.7 y 38.3/11.9) y al menos 6 veces mayor que las células T (30.6/0.5 y 38.3/0.68). Las DC mostraron una mayor absorción de las LNP tradicionales, pero la inclinación fue menos significativa que la de las LNP de la presente divulgación.

35 **[0230]** Tabla de los resultados de absorción (unidad arbitraria de las señales de FITC)

Experimento 3-1	L5: el compuesto de la presente divulgación	Señal de FITC (U.A.)				
		BMDC	No BMDC	DC	Células B	Células T
Ejemplo 1	Compuesto 24	56.1	8.62	30.6	10.7	0.50
Ejemplo 2	Compuesto 25	55.2	6.64	38.3	11.9	0.68
Ejemplo 3	Control negativo	0.17	0.18	0.26	0.016	0.022
Ejemplo 4	Control positivo	0.48	0.12	16.9	1.46	0.26

[0231] Experimento 3-2

[0232] En este experimento se analizaron LNP ejemplares (como se muestra en la tabla de más adelante) fabricadas utilizando diferentes formulaciones de acuerdo con las modalidades de la presente divulgación. Se evaluaron tanto la absorción como la transfección para determinar si la carga útil administrada por las LNP de la presente divulgación puede expresarse adecuadamente en las células objeto de direccionamiento. Se aislaron células dendríticas derivadas de la médula ósea (BMDC) de tibia y fémures de ratones 57BL/6. Las células de la médula ósea se estimularon durante 8 días con 20 ng/mL de GM-CSF en medio RPMI (RPMI-1640, 100 U/ml de Pen/Strep, 55 uM de 2-mercaptoetanol y 10% de FBS). Tras 8 días de cultivo, se sembraron 1×10^6 BMDC (centrifugar a 400 g, 5 minutos y reemplazar el medio por 1 ml de Opti-MEM) en placas de 6 pocillos, y se diluyeron diferentes muestras de LNP que encapsulaban ARNm en 0.25 ml de Opti-MEM y se incubaron con BMDC.

[0233] Para el análisis *de la absorción*, se incubaron LNP etiquetadas con FITC que encapsulaban ARNm que codifica una proteína Espícula del SARS COV2 con las BMDC a 37°C durante 2 horas. Para el análisis *de la transfección*, se incubaron las LNP que encapsulaban ARNm eGFP con las BMDC a 37°C durante 4 horas. Tras 4 horas de transfección, se suplementaron las BMDC con 1,.25 ml de medio RPMI completo y se incubaron a 37°C durante 48 horas. Los experimentos se llevaron a cabo utilizando FACS, similar a lo descrito anteriormente.

[0234] Tabla de las LNP ejemplares probadas en este experimento.

Ejemplo	L1: Lípido ionizable	L2: Fosfatidilcolina	L3: Colesterol	L4: PEG-lípido	L5: el compuesto de la presente divulgación
1	47.5% en mol	9.5% en mol	36.5% en mol	1.5% en mol	5% en mol Compuesto 22
2	45% en mol	9% en mol	34.5% en mol	1.5% en mol	10% en mol Compuesto 22
3	40% en mol	8% en mol	30.5% en mol	1.5% en mol	20% en mol Compuesto

					22
4	47.5% en mol	9.5% en mol	36.5% en mol	1.5% en mol	5% en mol Compuesto 23
5	45% en mol	9% en mol	34.5% en mol	1.5% en mol	10 mol Compuesto 23
6	40% en mol	8% en mol	30.5% en mol	1.5% en mol	20% en mol Compuesto 23
7 (control)	50% en mol	10% en mol	38.5% en mol	1.5% en mol	ninguno

[0235] Resultados. Los resultados del FACS se muestran en la **Figura 3** y la **Figura 4** y en la tabla de más adelante. Las LNP fabricadas utilizando los compuestos de la presente divulgación en diferentes relaciones molares mostraron todas una mayor absorción que el control negativo (LNP “tradicional” sin utilizar el compuesto de la presente divulgación). Los datos también confirman que las LNP de la presente divulgación no solo pueden administrar la carga útil en las células objeto de direccionamiento, sino que también pueden transfectar y permitir que las células objeto de direccionamiento expresen la carga útil. Dada la mayor especificidad hacia las células objeto de direccionamiento, las señales de transfección detectadas en los grupos que utilizaron las LNP de la presente divulgación también fueron significativamente más altas que las detectadas en el grupo tradicional. Este resultado sugiere que el uso de las LNP de la presente divulgación permite una dosis menor de la carga útil para obtener un resultado similar.

[0236] Tabla que muestra los resultados de la absorción y la transfección (unidad arbitraria de las señales FITC)

Experimento 3-2	L5: el compuesto de la presente divulgación	Intensidad de la señal FITC (U.A.) derivada de la absorción	Intensidad de la señal FITC (U.A.) derivada de la transfección
Ejemplo 1	5% en mol Compuesto 22	12.,0	1.58
Ejemplo 2	10% en mol Compuesto 22	6.11	2.35
Ejemplo 3	20% en mol Compuesto 22	11.0	1.88
Ejemplo 4	5% en mol Compuesto 23	13.4	2.11
Ejemplo 5	10% en mol Compuesto 23	13.6	1.67
Ejemplo 6	20% en mol Compuesto 23	23.6	2.30
Ejemplo 7 (control)	Ninguno (LNP tradicional)	0.38	0.71

[0237] Experimento 3-3

[0238] Para evaluar la unión de DC-SIGN a las LNP de la presente divulgación, se recubrieron placas ELISA con LNP ejemplares en PBS a 4°C durante toda la noche, respectivamente. Las placas se incubaron con DC-SIGN ECD diluido (15 a 0.075 nM en tampón de Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-

piperazinaetano-sulfónico (HEPES) que contenía 20 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, 10 mM de CaCl_2 , 0.1% de albúmina de suero bovino (BSA, Bovine Serum Albumin)) con pH 7.4, 6.0 y 5.0 durante 1 hora a temperatura ambiente. El DC-SIGN ECD unido se detectó utilizando anticuerpo de IgG anti-DC-SIGN (B2) conjugado con HRP (Santa Cruz Biotechnology). Tras 1 hora de incubación a temperatura ambiente, las placas se trataron con tetrametilbencidina (TMB) durante 10 minutos. Se midió la densidad óptica a 450 nm tras añadir ácido sulfúrico 0.5 M a las placas utilizando un lector de microplacas. Se calculó el K_D aparente utilizando una curva de regresión no lineal ajustada para la unión total con GraphPad Prism.

[0239] Ejemplo 4: Administración *in vivo* de ARNm de luciferasa-LNP

[0240] Este experimento evaluó la administración dirigida de las LNP de la presente divulgación (que se muestran en la tabla de más adelante) *in vivo*. Las LNP evaluadas en este experimento transportaban ARNm que codifica luciferasa. Se inyectó a los ratones por vía intravenosa las LNP (200 μl) y se les mantuvo durante una hora o seis horas antes de la medición con el sistema de generación de imágenes *in vivo* (IVIS®). Para la medición con IVIS, primero se anestesió a los animales utilizando el sistema de anestesia para roedores con isoflurano (2.5% (vol/vol) en un flujo de O_2 de 0.2 L/min). Luego se inyectó a los animales por vía intravenosa una solución de D-luciferina (disuelta en 1X PBS; 150 mg/kg de peso corporal). Tres minutos después de la inyección, se escaneó a los animales utilizando el sistema de generación de imágenes IVIS (datos no mostrados). Tras la generación de las imágenes, se sacrificó a los animales en una cámara de CO_2 . Se recogieron los órganos (corazón, pulmones, hígado, bazo, riñones y ganglios linfáticos) de los animales y se detectó y cuantificó la luminiscencia utilizando el sistema IVIS.

[0241] Tabla de los LNP ejemplares probados en este experimento.

Ejemplo	L1: Lípido ionizable	L2: Fosfatidilcolina	L3: Colesterol	L4: PEG-lípido	L5: el compuesto de la presente divulgación
1	45% en mol	9 mol	34.5% en mol	1.5% en mol	10% en mol Compuesto 22
2	45% en mol	9% en mol	34.5% en mol	1.5% en mol	10% en mol Compuesto 12
7 (control)	50 mol	10 mol	38.5% en mol	1.5% en mol	ninguno

[0242] Resultados. Los resultados (**Figura 5**) muestran que tanto el compuesto 22-LNP como el compuesto 12-LNP tienden a acumularse en el bazo y los ganglios linfáticos. Mientras que el compuesto 12-LNP también se acumuló en el hígado, el compuesto 22-LNP mostró un alto nivel de

especificidad dirigida específicamente al bazo y a los ganglios linfáticos. Los resultados demuestran las funcionalidades de administración dirigida de las formulaciones de nanopartículas lipídicas de la presente divulgación, lo que coincide con las observaciones de los experimentos anteriores.

[0243] Adicionalmente, las LNP ejemplares, de acuerdo con la presente divulgación, se preparan para transportar no solo los ARNm que codifican la luciferasa, sino también un ARNm que codifica proteínas de espícula del SARS-CoV-2 de tipo amplio o un ARNm que codifica proteínas de espícula del SARS-CoV-2 con un perfil de bajo contenido de azúcar. Se inyecta a los ratones por vía intravenosa las LNP (200 μ L) y se les mantiene durante una hora o seis horas antes de la medición con el sistema de generación de imágenes *in vivo* (IVIS®). Para la medición con IVIS, primero se anestesia a los animales utilizando el sistema de anestesia para roedores con isoflurano (2.5% (vol/vol) en un flujo de O₂ de 0.2 L/min). Luego se inyecta a los animales por vía intravenosa una solución de D-luciferina (disuelta en 1X PBS; 150 mg/kg de peso corporal). Tres minutos después de la inyección, se escanea a los animales utilizando el sistema de generación de imágenes IVIS (datos no mostrados). Tras la generación de las imágenes, se sacrifica a los animales en una cámara de CO₂. Se recogen los órganos (corazón, pulmones, hígado, bazo, riñones y ganglios linfáticos) de los animales y se detecta y cuantifica la luminiscencia utilizando el sistema IVIS.

[0244] Ejemplo 6: Inmunización

[0245] *Animales.* Se adquirieron ratones Balb/c (8 semanas) del Centro Nacional de Animales de Laboratorio de Taiwán. Todos los ratones se mantuvieron en un entorno libre de patógenos específicos. Los ratones Balb/c de ocho semanas de edad fueron inmunizados por vía intramuscular dos veces con intervalos de dos semanas. Cada vacuna contiene PBS (100 μ l). Las muestras de suero recogidas de los ratones inmunizados se sometieron a análisis ELISA 10 días después de la última inmunización. El protocolo experimental fue aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Academia Sinica (No. de aprobación 22-08-1901).

[0246] *LNP.* Para el ensayo de neutralización, se prepararon LNP para este experimento, de acuerdo con una modalidad de la presente divulgación. También se prepararon dos LNP de control para comparar el desempeño de las LNP de la presente divulgación. La primera LNP de control se formó utilizando SM-102 y DSPC (L1+L2) sin utilizar el compuesto de la presente divulgación. La segunda LNP de control era un producto de Moderna para Espiculavax (LNP(M)). Todas las LNP analizadas transportaban carga de ARNm que codificaba la proteína de espícula del SARS-CoV-2. Para el ensayo de títulos de IgG, se preparó una LNP de la presente divulgación para transportar ARNm que codificaba la proteína de espícula del SARS-CoV-2 de tipo salvaje o una ARNm que codificaba la proteína de espícula del SARS-CoV-2 de tipo salvaje con modificación de bajo contenido en azúcar.

[0247] *Inmunizaciones en animales.* Se inmunizó por vía intramuscular a ratones BALB/c de 6 a 8

semanas de edad ($n = 5$) con 15 μg de LNP en solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se inmunizó a los animales en la semana 0 y se les administró un refuerzo con una segunda vacuna en la semana 2, y se recogieron muestras de suero de cada ratón 2 semanas después de la segunda inmunización.

- 5 **[0248]** *Ensayo de neutralización de pseudovirus.* El pseudovirus fue construido por el Centro de Investigación de ARN de Interferencia (RNAi Core Facility) de la Academia Sinica utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente. En resumen, el lentivirus pseudotipado que portaba la proteína de espícula del SARS-CoV-2 se generó mediante la transfección transitoria de células HEK-293T con pCMV- $\Delta\text{R8.91}$, pLAS2w.Fluc.Ppuro. Las células HEK-293T se sembraron un día
- 10 antes de la transfección y los plásmidos indicados se administraron a las células utilizando el reactivo de transfección TransITR-LT1 (Mirus). El medio de cultivo se renovó a las 16 horas y se recogió a las 48 y 72 horas después de la transfección. Los restos celulares se removieron mediante centrifugación a 4000 xg durante 10 minutos, y el sobrenadante se pasó a través de un filtro de jeringa de 0.45- μm (Pall Corporation). El lentivirus pseudotipado se dividió en alícuotas y se
- 15 almacenó a -80°C . Para estimar el título lentiviral mediante el ensayo AlarmaBlue (Thermo Scientific), se estimó la unidad de transducción (TU, Transduction Unit) del lentivirus pseudotipado SARS-CoV-2 utilizando un ensayo de viabilidad celular en respuesta a la dilución limitada del lentivirus. En resumen, se sembraron células HEK-293T que expresaban de forma estable el gen ACE2 humano en una placa de 96 pocillos un día antes de la transducción del lentivirus. □Para el
- 20 titulado del lentivirus pseudotipado, se añadieron diferentes cantidades de lentivirus al medio de cultivo que contenía polibreno (concentración final de 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$). La infección por centrifugación se llevó a cabo a 1100 xg en una placa de 96 pocillos durante 30 minutos a 37°C . Tras incubar las células a 37°C durante 16 horas, se removió el medio de cultivo que contenía el virus y el polibreno y se reemplazó por DMEM completo fresco que contenía 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de puromicina. Tras tratar con
- 25 puromicina durante 48 horas, se removió el medio de cultivo y se detectó la viabilidad celular utilizando reactivos AlamarBlue al 10% de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La tasa de supervivencia de las células no infectadas (sin tratamiento con puromicina) se estableció en el 100%. El título del virus (unidades de transducción) se determinó representando gráficamente las células supervivientes frente a la dosis viral diluida. Para el ensayo de neutralización, se diluyeron en serie
- 30 sueros o anticuerpos inactivados por calor y se incubaron con 1000 TU de lentivirus pseudotipado SARS-CoV-2 en DMEM durante 1 hora a 37°C . Luego la mezcla se inoculó con 10,000 células HEK-293T que expresaban de forma estable el gen ACE2 humano en una placa de 96 pocillos. El medio de cultivo se reemplazó por DMEM completo fresco (suplementado con un 10% de FBS y 100 U/ml de penicilina/estreptomicina) 16 horas después de la infección y se cultivó de forma continua durante
- 35 otras 48 horas. El nivel de expresión del gen de la luciferasa se determinó utilizando el sistema de

ensayo Bright-Glo Luciferase Assay System (Promega). La unidad de luz relativa (RLU, Relative Light Unit) se detectó mediante Tecan i-control (Infinite 500). El porcentaje de inhibición se calculó como la relación entre la reducción de RLU en presencia de suero diluido y el valor de RLU del control sin suero utilizando la fórmula $(RLU^{\text{control}} - RLU^{\text{suero}}) / RLU^{\text{control}}$.

5 **[0249]** *Medición del título de IgG en suero.* Se utilizó ELISA para determinar el título de IgG del suero de ratón. Los pocillos de una placa ELISA de 96 pocillos (Greiner Bio-One) se recubrieron con 100 ng de proteína de espícula del SARS-CoV-2 (ACROBiosystems, tipo salvaje, Delta u Omicron, respectivamente) en 100 mM de bicarbonato sódico con pH 8.8 a 4°C durante toda la noche. Los pocillos se bloquearon con 200 µl de leche desnatada al 5% en 1X PBS a 37°C durante 1 hora y se
10 lavaron tres veces con 200 µl de PBST (1X PBS, Tween 20 al 0.05%, pH 7.4). Se añadieron muestras de suero de ratón con dilución en serie doble a los pocillos para incubarlas a 37°C durante 2 horas y se lavaron con 200 µl de PBST seis veces. Los pocillos se incubaron con 100 µl de anticuerpo secundario anti-ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP, Horseradish Peroxidase) (1:10000, en PBS) a 37°C durante 1 hora y se lavaron con 200 µl de PBST seis veces. Se añadieron
15 100 µl de sustrato de peroxidasa de rábano picante (solución de sustrato 1-Step™ Ultra TMB-ELISA) (Thermo Scientific™) a los pocillos, seguidos de 100 µl de H₂SO₄ 1M. Tras 30 minutos de incubación, se midió la absorbancia (DO 450 nm) utilizando SpectraMax M5.

[0250] *Resultados.* La **Figura 9** muestra que todas las LNP probadas que transportaban la carga de ARNm fueron capaces de administrar y expresar el ARNm *in vivo*, provocando de esta manera
20 respuestas inmunitarias que resultaron en la inhibición de la neutralización. No obstante, el efecto inhibidor de las LNP probadas difirió a medida que aumentaba el factor de dilución. Tanto las LNP L1+L2 como las LNP (M) solo mostraron un efecto inhibidor ligeramente superior a una dilución de 1:5000 en comparación con el control negativo, pero las LNP de la presente divulgación mantuvieron un efecto inhibidor de alrededor del 40%. Los datos demuestran que las LNP de la presente
25 divulgación fueron capaces de provocar respuestas inmunitarias a una concentración mucho menor que otras LNP probadas en este experimento.

[0251] La **Figura 10** verifica que las LNP de la presente divulgación fueron capaces de inducir IgG específica de antígeno *in vivo*. La LNP, que transportaba el ARNm que codificaba la proteína de espícula de tipo amplio, indujo IgG que aún eran capaces de reconocer las proteínas de espícula de
30 la variante Delta y la variante Ómicron a un buen nivel. Los datos muestran que la característica de administración dirigida de la LNP puede superar, al menos parcialmente, el escape inmunológico debido a las variaciones de la proteína de espícula entre las variantes.

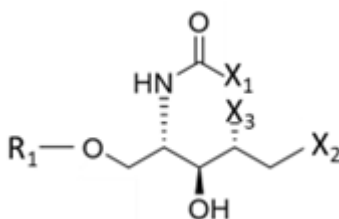
[0252] Además, se observó que las LNP que transportaban ARNm que codificaba la proteína de espícula del SARS-CoV-2 de tipo salvaje (WT, Wild Type) (LNP WT) y las LNP que transportaban
35 ARNm que codificaba una proteína de espícula modificada con bajo contenido en azúcar (LNP de

bajo contenido en azúcar) indujeron títulos de IgG comparables contra los virus de tipo salvaje, mientras que las LNP WT tuvieron títulos de IgG inferiores contra las cepas Delta y Ómicron, lo que sugiere un escape inmunológico. Por el contrario, la LNP de bajo contenido en azúcar mantiene un alto nivel de títulos de IgG contra las dos cepas variantes. Los resultados demuestran que la

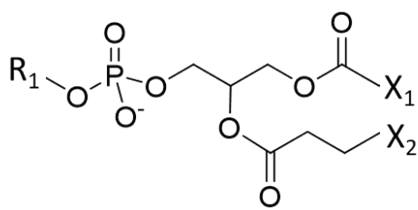
remoción de los escudos de glucanos mejora la inmunogenicidad de las formulaciones de LNP. **[0253] La Figura 11** muestra los resultados de un experimento adicional. En este experimento, se preparó una LNP de Moderna utilizando la formulación patentada por Moderna. Adicionalmente, también se preparó una LNP utilizando la formulación de Moderna y añadiendo un compuesto de la presente divulgación para comprobar si el compuesto de la divulgación mejora el desempeño de la formulación de Moderna. Se administraron LNP a los animales y se realizaron ensayos de titulación de IgG y ensayos de neutralización como se ha descrito anteriormente en este ejemplo. Los resultados demuestran que el compuesto de la presente divulgación aumentó las IgG específicas de la proteína de espícula. El suero obtenido de ratones a los que se les administró la LNP del compuesto de la presente divulgación también exhibió una mejor neutralización. Este experimento confirmó la característica de administración dirigida del compuesto de la presente divulgación y verificó que puede aplicarse a formulaciones de LNP disponibles comercialmente.

[0254] EJEMPLOS DE MODALIDADES

[0255] Modalidad A1. Una formulación farmacéutica que comprende una nanopartícula lipídica y un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la nanopartícula lipídica comprende una membrana que define un espacio interior, en donde la membrana está formada por una pluralidad de componentes lipídicos; en donde la pluralidad de componentes lipídicos comprende un compuesto bifuncional que comprende:



Fórmula 1; o



Fórmula 2;

en donde R_1 comprende un grupo glicosilo sustituido o no sustituido; en donde X_1 y X_2 son, cada uno

independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-30} , alquenilo C_{1-30} , alquínilo C_{1-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 0 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que

5 consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos; y en donde X_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o hidroxilo; en donde la membrana encapsula una carga útil que codifica una proteína de espícula del SARS-CoV-2, en donde la proteína de espícula tiene un perfil de glucanos reducido y/o eliminado.

[0256] Modalidad A2. La formulación farmacéutica de la modalidad 1, en donde la proteína de espícula comprende una sustitución de aminoácidos de asparagina (N) por glutamina (Q) en

10 *sequones* de glucosilación enlazados a N (N-X-S/T), en donde X es cualquier residuo de aminoácido excepto prolina, y S/T denota un residuo de serina o treonina.

[0257] Modalidad A3. La formulación farmacéutica de la modalidad A1 o la modalidad A2, en donde la proteína de espícula comprende una eliminación o adición de aminoácidos en *sequones* de glucosilación enlazados a N (N-X-S/T) para eliminar *sequones* de glucanos enlazados a N.

15 **[0258]** Modalidad A4. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A3, en donde la proteína de espícula comprende una sustitución de aminoácidos de S/T por alanina (A) en los sitios de glucosilación enlazados a O para eliminar los sitios de glucosilación enlazados a O.

[0259] Modalidad A5. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A4, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC

20 NO: 2, 16, 18 o 20, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 2, 16, 18 o 20; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 1, 15, 17 o 19, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%,

25 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 1, 15, 17 o 19, respectivamente.

[0260] Modalidad A6. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A5, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC

30 NO: 4, 22, 24 o 26, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 4, 22, 24 o 26, y en donde la proteína de espícula comprende un dominio de unión al receptor (RBD) que carece de al menos un sitio de glucosilación; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de

35 SEC NO: 3, 21, 23 o 25, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia

de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 3, 21, 23 o 25, respectivamente.

[0261] Modalidad A7. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A6, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 6, 28, 30 o 32, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 6, 28, 30 o 32, y en donde la proteína de espícula comprende una subunidad S2 que carece de al menos un sitio de glucosilación; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 5, 27, 29 o 31, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 5, 27, 29 o 31, respectivamente.

[0262] Modalidad A8. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A7, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 8 o 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 8 o 34, y en donde la proteína de espícula comprende una subunidad S2 que comprende un solo sitio de glucosilación en N1194; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 7 o 33, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 7 o 33, respectivamente.

[0263] Modalidad A9. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A8, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 10 o 36, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 10 o 36, y en donde la proteína de espícula comprende un dominio de unión al receptor (RBD) que carece de al menos un sitio de glucosilación y una sustitución de aminoácidos de N801Q; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 9 o 35, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 9 o 35, respectivamente.

[0264] Modalidad A10. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A9, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 12 o 38, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO:

12 o 38, y en donde la proteína de espícula comprende un dominio de unión al receptor (RBD) que carece de al menos un sitio de glucosilación y una sustitución de aminoácidos de N1194Q; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 11 o 37, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 11 o 37, respectivamente.

[0265] Modalidad A11. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A10, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 14 o 40, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 14 o 40, y en donde la proteína de espícula comprende un dominio de unión al receptor (RBD) que carece de al menos un sitio de glucosilación y una sustitución de aminoácidos de N122Q, N165Q, N234Q o una combinación de los mismos; o la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 13 o 39, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 13 o 39, respectivamente.

[0266] Modalidad A12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A11, en donde la carga útil codifica un péptido inmunogénico que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en: TESIVRFPNITNL (ID de SEC NO: 41), NITNLCPFGEVFNATR (ID de SEC NO: 42), LYNSASFSTFK (ID de SEC NO: 43), LDSKVGGNYN (ID de SEC NO: 44), KSNLKPFERDIST (ID de SEC NO: 45), KPFERDISTEIYQAG (ID de SEC NO: 46), GPKKSTNLVKKNC (ID de SEC NO: 47), NCDVVIGIVNNTVY (ID de SEC NO: 48), PELDSFKEELDKYFKNHTS (ID de SEC NO: 49), VNIQKEIDRLNEVA (ID de SEC NO: 50), NLNESLIDLQ (ID de SEC NO: 51) y LGKYEQYIKWP (ID de SEC NO: 52) o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con cualquiera de los ID de SEC NO: 41 a 52.

[0267] Modalidad A13. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A11, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 53, 54, 55, 56 o 57, o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos del ID de SEC NO: 53, 54, 55, 56 o 57.

[0268] Modalidad A14. La formulación farmacéutica de la modalidad A13, en donde la carga útil codifica un péptido inmunogénico que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en:

	ID de SEC NO: SSANNCTFEYVSQ;
	58 -
	ID de SEC NO: TESIVRFPNITNL;
	59 -
	ID de SEC NO: KPFERDISTEIQAG;
	60 -
5	ID de SEC NO: GPKKSTNLVKNKC;
	61 -
	ID de SEC NO: TEVPVAIHADQ;
	62 -
	ID de SEC NO: RVYSTGSNVFQTR;
	63 -
	ID de SEC NO: RRARSVASQS;
10	64 -
	ID de SEC NO: DPSKPSKRSF;
	65 -
	ID de SEC NO: FIKQYGDCLGDI;
	66 -
	ID de SEC NO: ENQKLIANQFNS;
	67 -
15	ID de SEC NO: GKIQDSLSTA;
	68 -
	ID de SEC NO: NCDVVIGIVNNTVY;
	69 -
	ID de SEC NO: PELDSFKEELDKYFKNHTS;
	70 -
	ID de SEC NO: TSPDVDLGDISGINA;
	71 -
20	ID de SEC NO: VNIQKEIDRLNEVA;
	72 -
	ID de SEC NO: NLNESLIDLQ; y
	73 -
	ID de SEC NO: LGKYEQYIKWP;
	74 -

25 o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con cualquiera de los ID de SEC NO: 58 a 74.

[0269] Modalidad A15. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A14, en donde R_1 comprende una fórmula de R_2-R_A -, en donde R_2 es el grupo glicosilo sustituido o no sustituido, R_A es un grupo de fijación, y en donde el grupo de fijación comprende un arilo, un alquilo, una amida, una alquilamida, una versión sustituida de los mismos, una combinación de los mismos o un enlace covalente.

[0270] Modalidad A16. La formulación farmacéutica de la modalidad A15, en donde R_A comprende el arilo que tiene de 0 a 3 sustituyentes (por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes), en donde el sustituyente es alquilo C_{1-6} , haluro o haluro de alquilo C_{1-6} .

35 [0271] Modalidad A17. La formulación farmacéutica de la modalidad A16, en donde R_A comprende

además una porción de polietilenglicol (PEG) que tiene de 2 a 72 subunidades (OCH_2CH_2).

[0272] Modalidad A18. La formulación farmacéutica de la modalidad A16 o la modalidad A17, en donde la porción de PEG es lineal.

[0273] Modalidad A19. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A18, en donde el grupo glicosilo comprende manósido, fucósido o una combinación de los mismos.

[0274] Modalidad A20. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A19, en donde el grupo glicosilo comprende un manósido terminal, un fucósido terminal o ambos.

[0275] Modalidad A21. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A20, en donde el grupo glicosilo comprende un monomanosido, un dimanosido o un trimanosido.

[0276] Modalidad A22. La formulación farmacéutica de la modalidad A21, en donde el trimanosido es un trimanosido lineal o ramificado.

[0277] Modalidad A23. La formulación farmacéutica de la modalidad A22, en donde el trimanosido ramificado es un α -1,3- α -1,6-trimanosido.

[0278] Modalidad A24. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A23, en donde R_1 es un grupo glicosilo sustituido.

[0279] Modalidad A25. La formulación farmacéutica de la modalidad A24, en donde el grupo glicosilo comprende 1 a 6 sustituyentes, en donde el sustituyente es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , halógeno, haluro de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amina, nitro, alquilamina C_{1-6} , amida, azido, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, sulfito o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos.

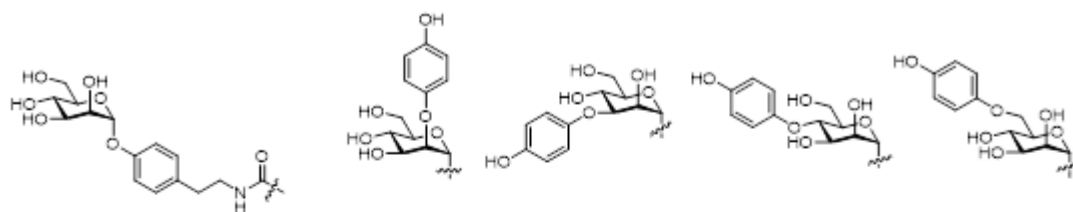
[0280] Modalidad A26. La formulación farmacéutica de la modalidad A25, en donde el sustituyente del grupo glicosilo se selecciona del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo de 5 miembros, cicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros, y una versión sustituida de los mismos, que comprende 1 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, haluro de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amina, nitro, alquilamina C_{1-6} , amida, azido, carboxilo, hidroxilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos.

[0281] Modalidad A27. La formulación farmacéutica de la modalidad A25 o la modalidad A26, en donde el sustituyente del grupo glicosilo es un arilo sustituido o no sustituido, opcionalmente el sustituyente del grupo glicosilo es un fenilo sustituido con OH, CH_3 , NH_2 , CF_3 , OCH_3 , F, Br, Cl, NO_2 , N_3 o una combinación de los mismos.

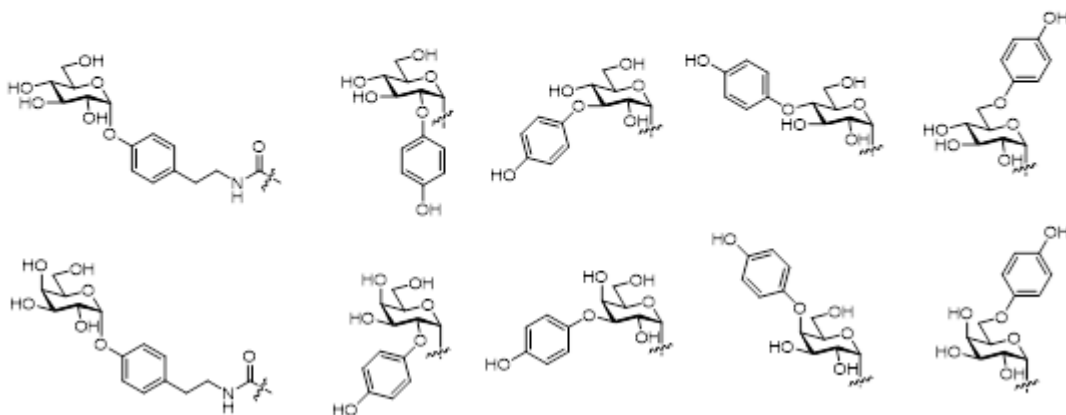
[0282] Modalidad A28. La formulación farmacéutica de la modalidad A25 o la modalidad A26, en donde el heterocicloalquilo comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.

[0283] Modalidad A29. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A28, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

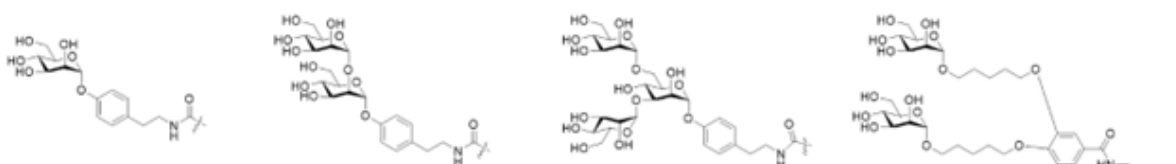
5



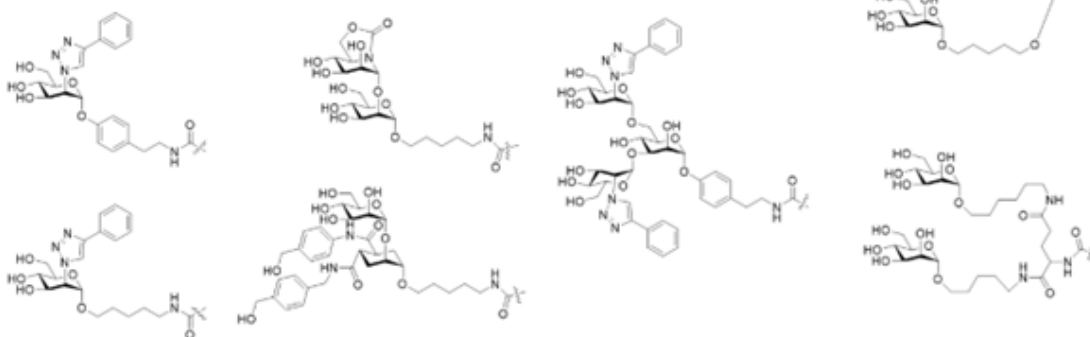
10



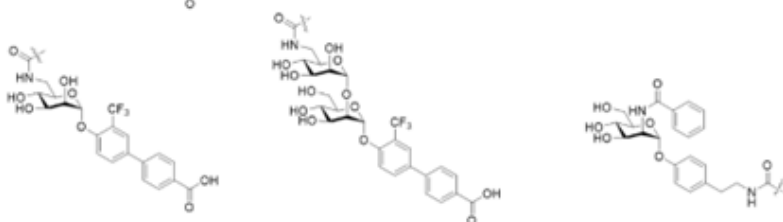
15



20

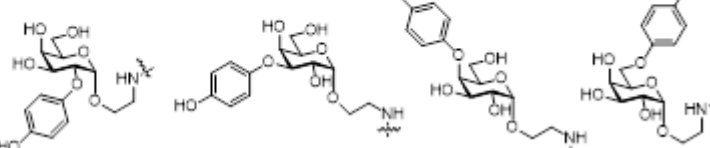
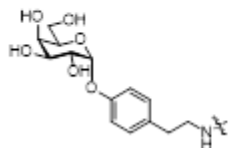
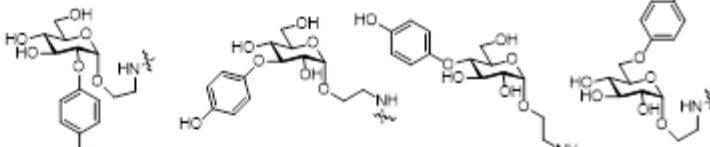
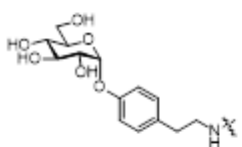
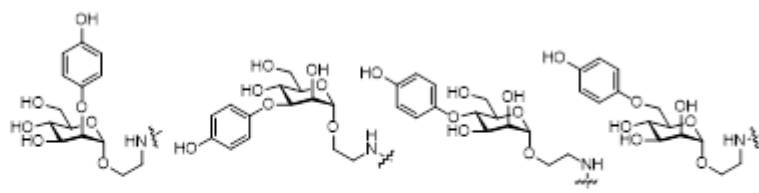
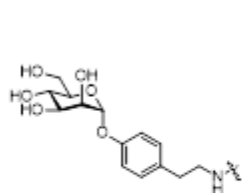
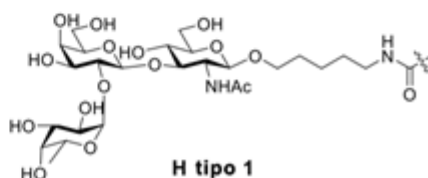
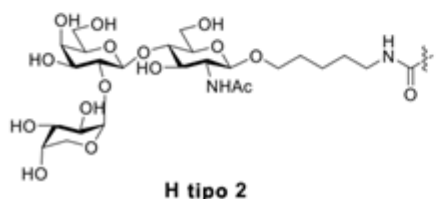
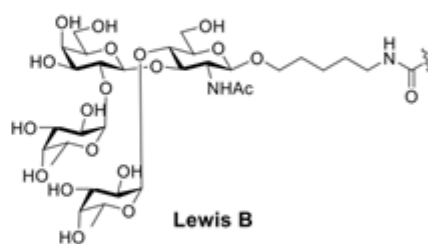
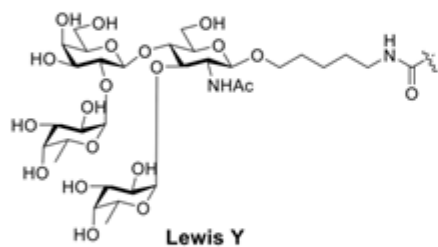
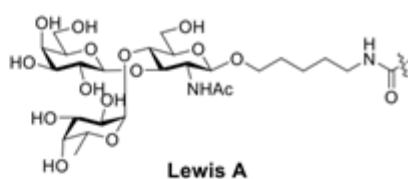
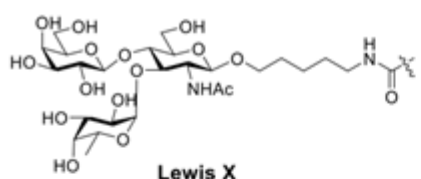


25



30

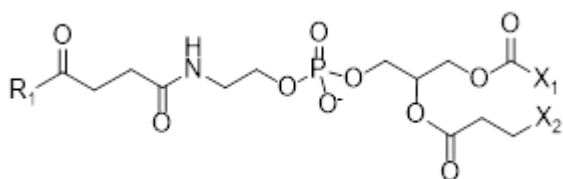
35



[0284] Modalidad A30. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A29, en donde el compuesto es de la Fórmula 1.

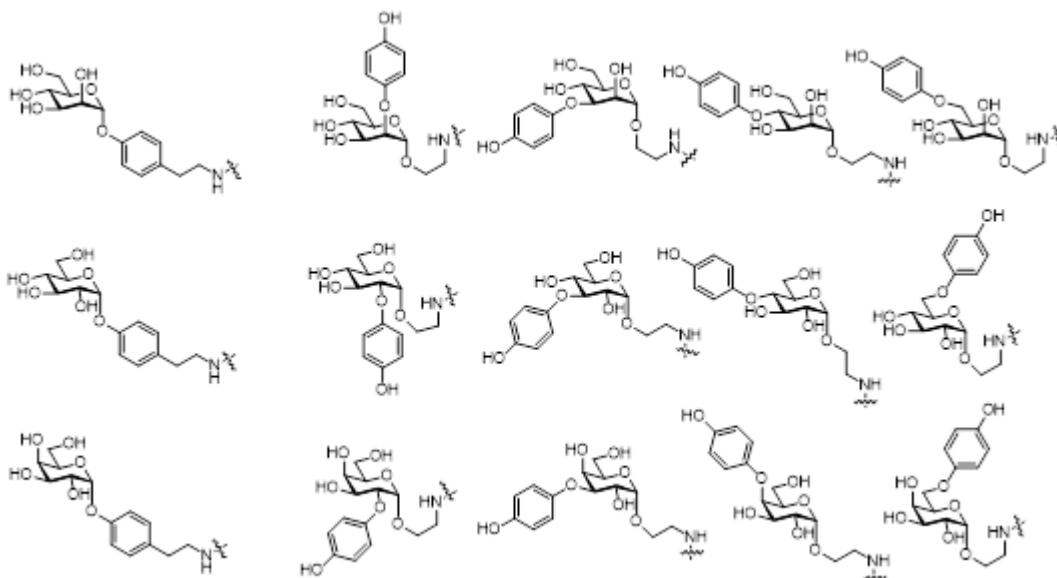
[0285] Modalidad A31. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A30, en donde el compuesto es de la Fórmula 2.

[0286] Modalidad A32. La formulación farmacéutica de la modalidad A31, en donde el compuesto es de la Fórmula 3:



Fórmula 3; y

en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:



[0287] Modalidad A33. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A32, en donde al menos uno de X_1 y X_2 comprende una cadena de hidrocarburos saturados, que comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 carbonos.

[0288] Modalidad A34. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A33, en donde X_1 y X_2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{4-30} , alquenilo C_{4-30} , alquinilo C_{4-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 4 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

[0289] Modalidad A35. La formulación farmacéutica de la modalidad A34, en donde X_1 y X_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{8-30} , alquenilo C_{8-30} , alquinilo C_{8-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 8 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

[0290] Modalidad A36. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A35, siempre que cuando uno de X_1 y X_2 es hidrógeno, el otro no es hidrógeno.

[0291] Modalidad A37. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A36, en donde X_4 es un arilo, ariloxi, grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una combinación de los mismos, y en donde X_4 comprende 0 a 6 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo halógeno C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

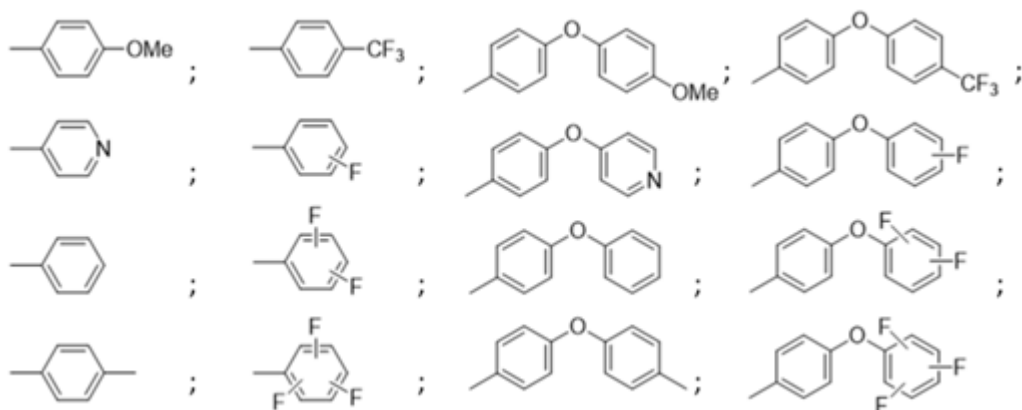
[0292] Modalidad A38. La formulación farmacéutica de la modalidad A37, en donde el sustituyente es CH_3 , CF_3 , F u OCH_3 .

[0293] Modalidad A39. La formulación farmacéutica de la modalidad A37 o la modalidad A38, en donde X_4 comprende 1 a 3 sustituyentes.

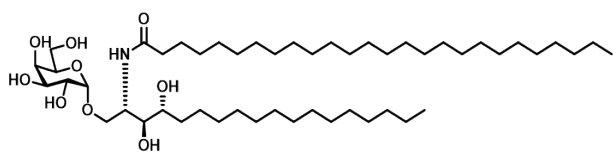
[0294] Modalidad A40. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A37 a A39, en donde X_4 es $-R_3-O-R_4$, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente arilo, grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cada uno de los cuales comprende 0 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo halógeno C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

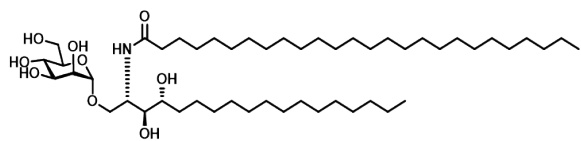
[0295] Modalidad A41. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A40, en donde uno de X_1 y X_2 es alquilo C_{15-30} y el otro es $-(CH_2)_nX_4$.

[0296] Modalidad A42. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A41, en donde X_4 se selecciona del grupo que consiste en:



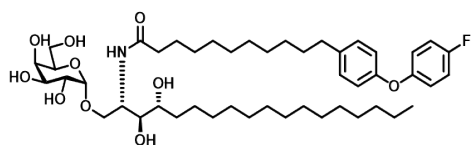
[0297] Modalidad A43. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A42, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





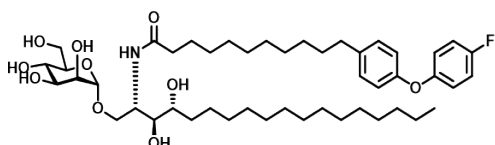
;

5



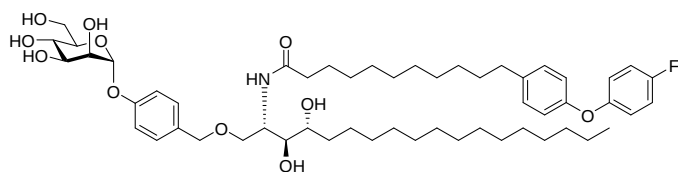
;

10



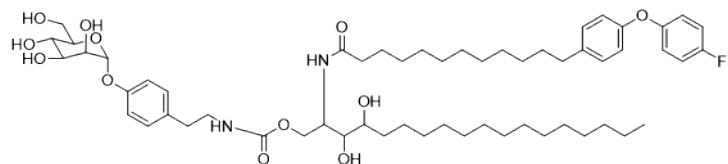
;

15



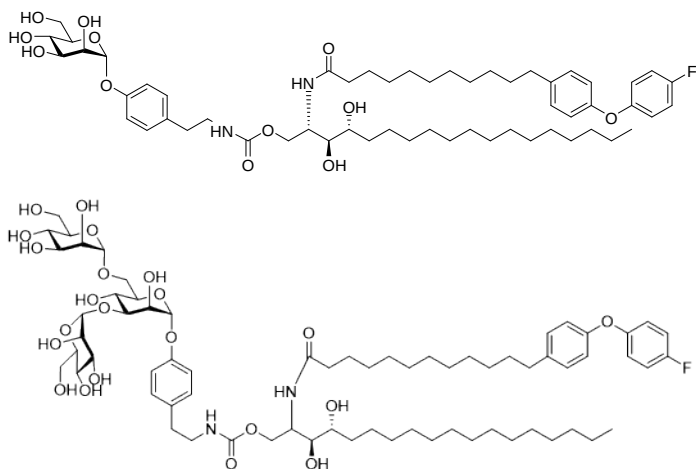
;

20



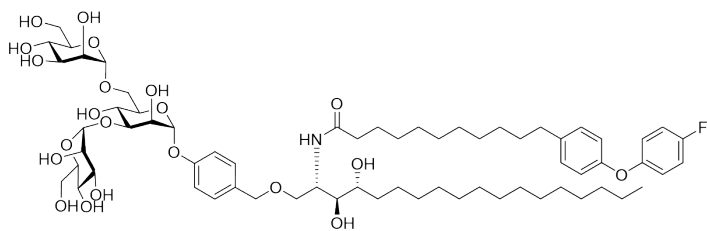
;

25



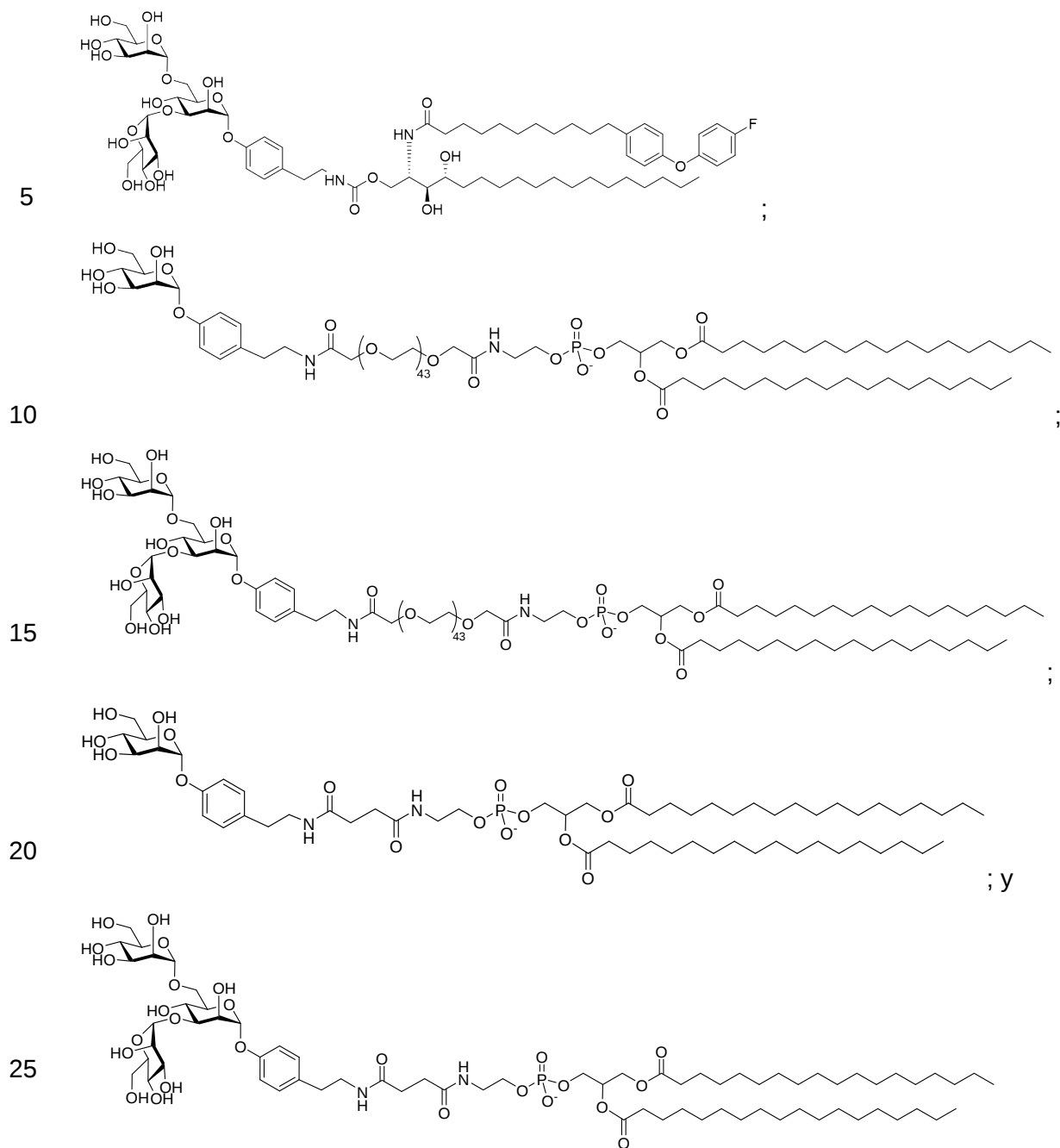
;

30



;

35



[0298] Modalidad A44. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A43, en donde el componente no es glucolípidio C34 ni α -galactosilceramida.

[0299] Modalidad A45. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A44, que comprende un 0.01 a un 95% (p/p) de la nanopartícula lipídica.

[0300] Modalidad A46. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A45, en donde la nanopartícula lipídica es una primera nanopartícula lipídica, y la composición comprende además una segunda nanopartícula lipídica.

[0301] Modalidad A47. La formulación farmacéutica de la modalidad A46, en donde la primera nanopartícula lipídica y la segunda nanopartícula lipídica son diferentes en tamaño, componentes de membrana, carga útil encapsulada en las mismas o una combinación de los mismos.

[0302] Modalidad A48. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A47, en donde el excipiente comprende un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, una dispersión, un auxiliar de suspensión, un agente tensoactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas de los mismos.

[0303] Modalidad A49. La formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A48, que comprende además un adyuvante.

[0304] Modalidad A50. La formulación farmacéutica de la modalidad A49, en donde el adyuvante comprende C34, Gluco-C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α -galactosilceramida, sal de aluminio, escualeno, MF59 o QS-21. Otros ejemplos de adyuvantes en algunas vacunas que pueden utilizarse en la composición de la presente divulgación son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de aluminio y potasio), sales mixtas de aluminio, adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus) y CpG 1018 (Dynavax), o una combinación de los mismos.

[0305] Modalidad A51. Un método de administración dirigida de carga útil en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A50.

[0306] Modalidad A52. El método de la modalidad A51, en donde la formulación farmacéutica se administra en una dosis inicial seguida de una, dos, tres, cuatro, cinco o más dosis de refuerzo.

[0307] Modalidad A53. El método de la modalidad A51 o la modalidad A52, en donde las dosis de refuerzo se administran aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente tres meses, aproximadamente cuatro meses, aproximadamente cinco meses o aproximadamente seis meses o más después de la dosis inicial.

[0308] Modalidad A54. El método de cualquiera de las modalidades A51 a A53, en donde la cantidad efectiva oscila de aproximadamente 5 μ g a 1000 μ g.

[0309] Modalidad A55. Un método para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A50.

[0310] Modalidad A56. El método de la modalidad A55, en donde la nanopartícula lipídica se administra en una dosis inicial seguida de una, dos, tres, cuatro, cinco o más dosis de refuerzo.

[0311] Modalidad A57. El método de la modalidad A55 o la modalidad A56, en donde las dosis de refuerzo se administran aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente

tres meses, aproximadamente cuatro meses, aproximadamente cinco meses o aproximadamente seis meses o más después de la dosis inicial.

[0312] Modalidad A58. El método de cualquiera de las modalidades A55 a A57, en donde la cantidad efectiva oscila de aproximadamente 5 µg a 1000 µg.

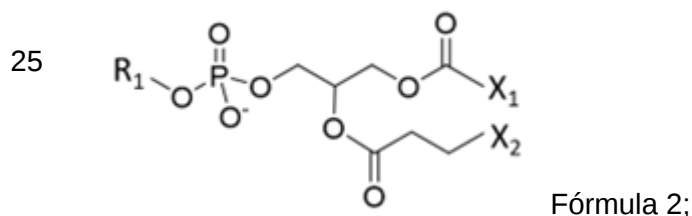
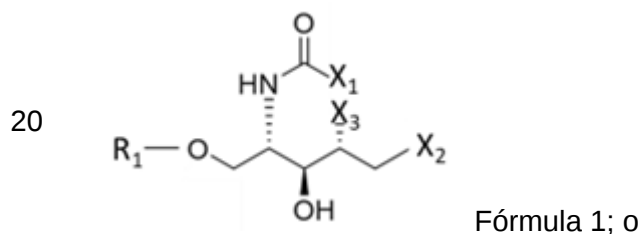
5 **[0313]** Modalidad A59. Un método para reforzar una respuesta inmunitaria adaptativa, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades A1 a A50.

[0314] Modalidad A60. El método de la modalidad A59, en donde la nanopartícula lipídica se administra en una dosis inicial seguida de una, dos, tres, cuatro, cinco o más dosis de refuerzo.

10 **[0315]** Modalidad A61. El método de la modalidad A59 o la modalidad A60, en donde las dosis de refuerzo se administran aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente tres meses, aproximadamente cuatro meses, aproximadamente cinco meses o aproximadamente seis meses o más después de la dosis inicial.

15 **[0316]** Modalidad A62. El método de cualquiera de las modalidades A59 a A61, en donde la cantidad efectiva oscila de aproximadamente 5 µg a 1000 µg.

[0317] Modalidad B1. Un compuesto para formar una nanopartícula lipídica, en donde el componente comprende la fórmula:



30 en donde

R_1 comprende un grupo glicosilo sustituido o no sustituido; en donde X_1 y X_2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-30} , alquenilo C_{1-30} , alquinilo C_{1-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 0 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo

35 heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que

consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos; y en donde X_3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o hidroxilo.

[0318] Modalidad B2. El compuesto de la modalidad B1, en donde R_1 comprende una fórmula de R_2-R_A , en donde R_A es un grupo de fijación y R_2 es el grupo glicosilo sustituido o no sustituido, y en donde el grupo de fijación comprende un arilo, un alquilo, una amida, una alquilamida, una versión sustituida de los mismos, una combinación de los mismos o un enlace covalente.

[0319] Modalidad B3. El compuesto de la modalidad B2, en donde R_A comprende el arilo que tiene 0 a 3 sustituyentes, en donde el sustituyente es alquilo C_{1-6} , haluro o haluro de alquilo C_{1-6} .

[0320] Modalidad B4. El compuesto de la modalidad B3, en donde R_A comprende además una porción de polietilenglicol (PEG) que tiene 2 a 72 subunidades (OCH_2CH_2).

[0321] Modalidad B5. El copolímero de la modalidad B3 o la modalidad B4, en donde la porción de PEG es lineal.

[0322] Modalidad B6. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B5, en donde el grupo glicosilo comprende manósido, fucósido o una combinación de los mismos.

[0323] Modalidad B7. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B6, en donde el grupo glicosilo comprende un manósido terminal, un fucósido terminal o ambos.

[0324] Modalidad B8. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B7, en donde el grupo glicosilo comprende un monomanosido, un dimanosido o un trimanosido.

[0325] Modalidad B9. El compuesto de la modalidad B8, en donde el trimanosido es un trimanosido lineal o ramificado.

[0326] Modalidad B10. El compuesto de la modalidad B9, en donde el trimanosido ramificado es un α -1,3- α -1,6-trimanosido.

[0327] Modalidad B11. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B10, en donde R_1 es un grupo glicosilo sustituido.

[0328] Modalidad B12. El compuesto de la modalidad B11, en donde el grupo glicosilo comprende 1 a 6 sustituyentes, en donde el sustituyente es alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , halógeno, haluro de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amina, nitro, alquil amina C_{1-6} , amida, azido, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, sulfito, o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos.

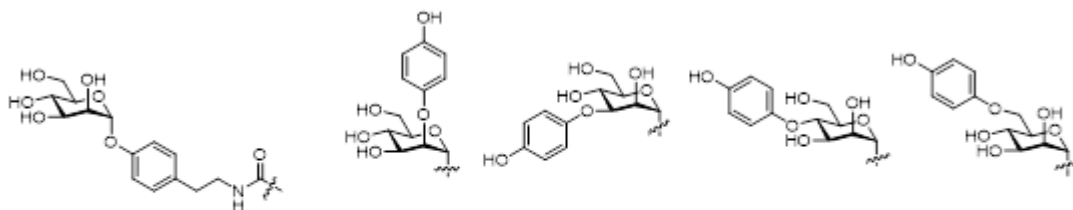
[0329] Modalidad B13. El compuesto de la modalidad B12, en donde el sustituyente del grupo glicosilo se selecciona del grupo que consiste en arilo, cicloalquilo de 5 miembros, cicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros, y una versión sustituida de los mismos, que comprende 1 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, haluro de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amina, nitro, alquilamina C_{1-6} , amida, azido, carboxilo, hidroxilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos.

[0330] Modalidad B14. El compuesto de la modalidad B12 o la modalidad B13, en donde el sustituyente del grupo glicosilo es un arilo sustituido o no sustituido, opcionalmente el sustituyente del grupo glicosilo es un fenilo sustituido con OH, CH₃, NH₂, CF₃, OCH₃, F, Br, Cl, NO₂, N₃ o una combinación de los mismos.

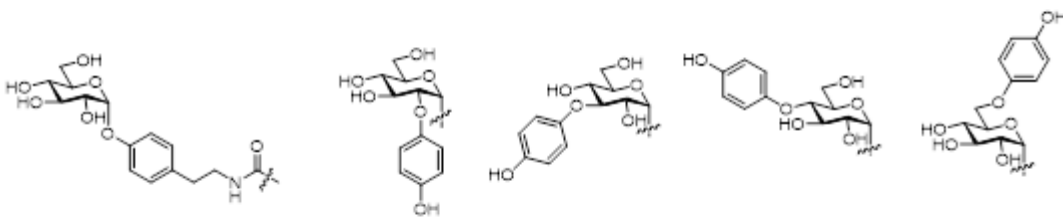
5 **[0331]** Modalidad B15. El compuesto de la modalidad B12 o la modalidad B13, en donde el heterocicloalquilo comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N.

[0332] Modalidad B16. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B15, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

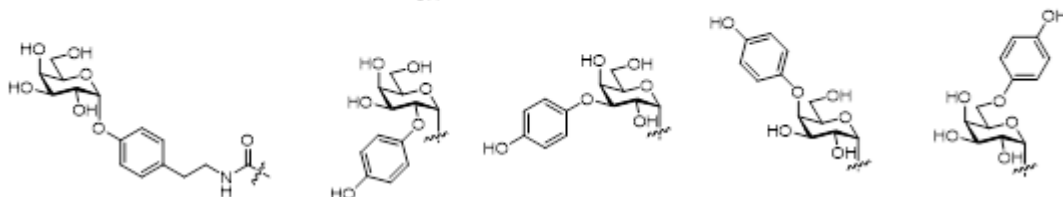
10



15



20

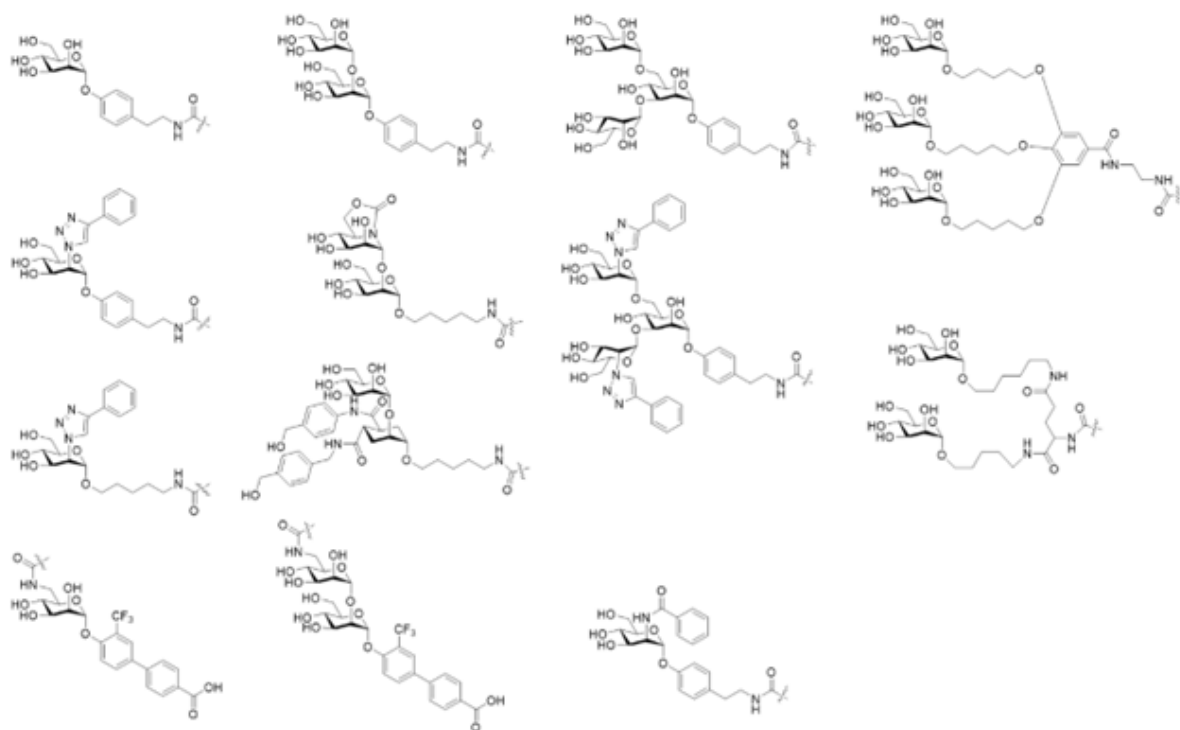


25

30

35

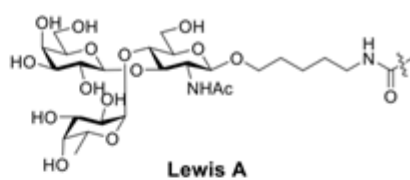
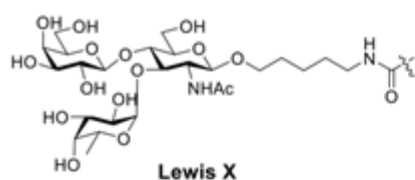
5



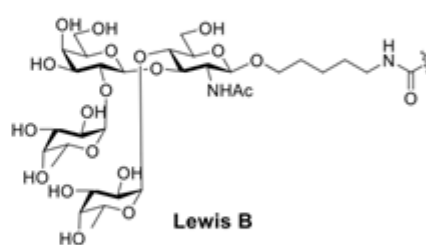
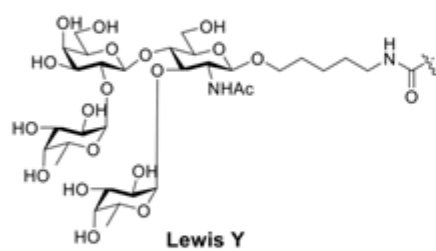
10

15

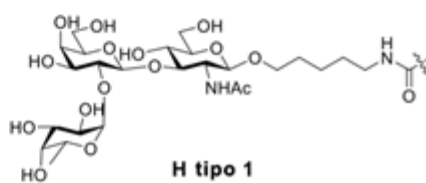
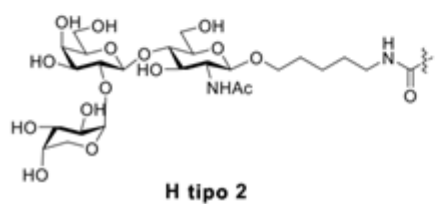
20



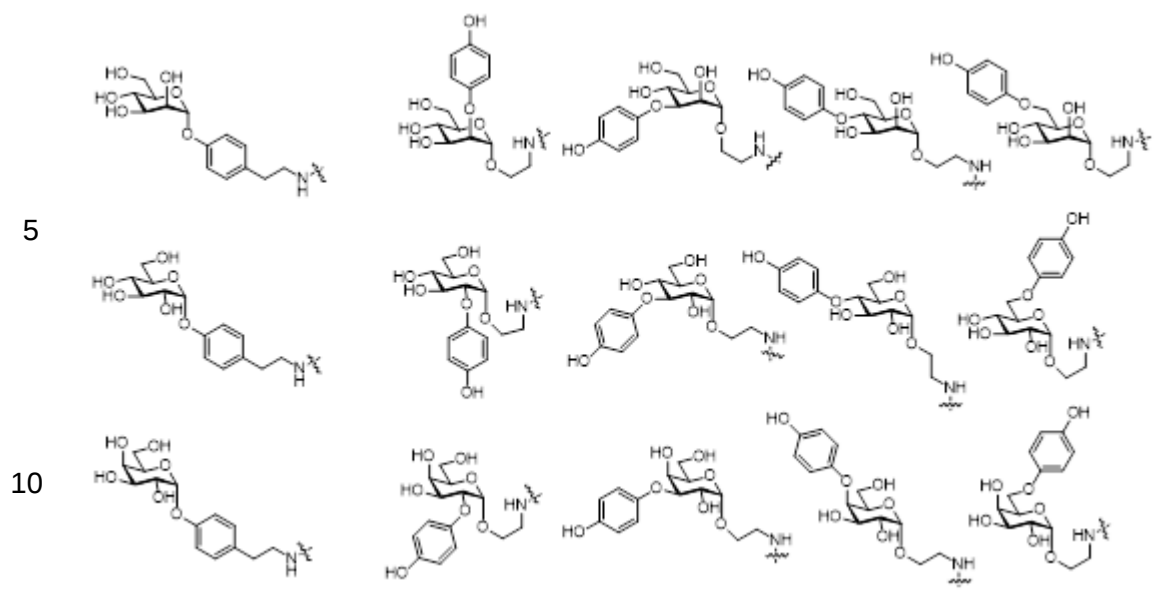
25



30



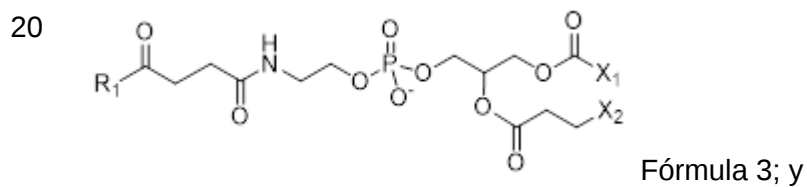
35



15 **[0333]** Modalidad B17. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B16, en donde el compuesto es de la Fórmula 1.

[0334] Modalidad B18. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B16, en donde el compuesto es de la Fórmula 2.

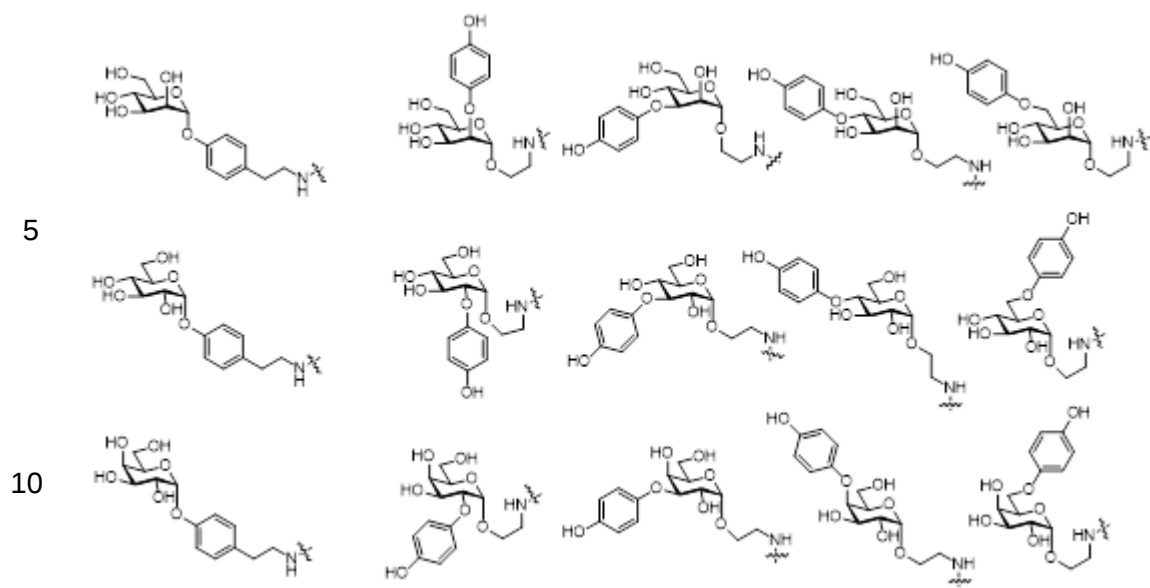
[0335] Modalidad B19. El compuesto de la modalidad B18, en donde el compuesto es de la Fórmula 3:



25 en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

30

35



[0336] Modalidad B20. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B19, en donde al menos uno de X_1 y X_2 comprende una cadena de hidrocarburos saturados, que comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 carbonos.

[0337] Modalidad B21. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B20, en donde X_1 y X_2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{4-30} , alquenilo C_{4-30} , alquinilo C_{4-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 4 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

[0338] Modalidad B22. El compuesto de la modalidad B21, en donde X_1 y X_2 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{8-30} , alquenilo C_{8-30} , alquinilo C_{8-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o $-(CH_2)_nX_4$, n es 8 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

[0339] Modalidad B23. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B22, siempre que cuando uno de X_1 y X_2 es hidrógeno, el otro no es hidrógeno.

[0340] Modalidad B24. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B23, en donde X_4 es un arilo, ariloxi, grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una combinación de los mismos, y en donde X_4 comprende 0 a 6 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo halógeno C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

[0341] Modalidad B25. El compuesto de la modalidad B24, en donde el sustituyente es CH_3 , CF_3 , F

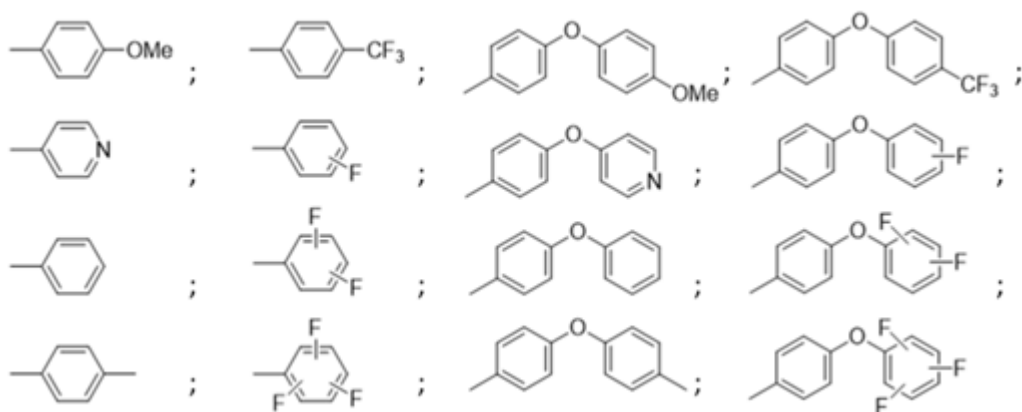
u OCH₃.

[0342] Modalidad B26. El compuesto de la modalidad B24 o la modalidad B25, en donde X₄ comprende 1 a 3 sustituyentes.

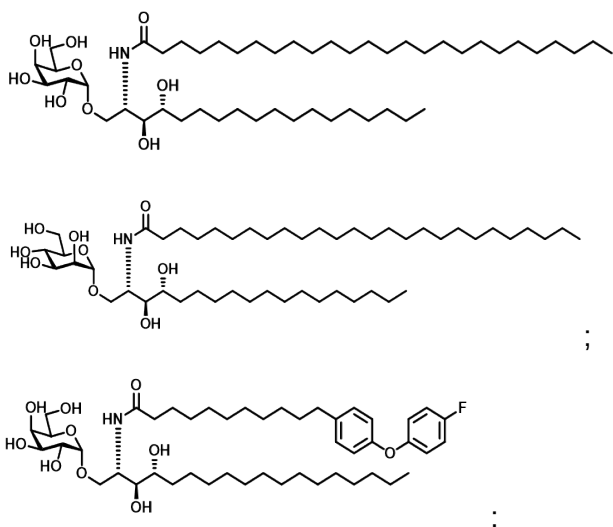
[0343] Modalidad B27. El compuesto de cualquiera de las modalidades B24 a B26, en donde X₄ es -R₃-O-R₄, en donde R₃ y R₄ son cada uno independientemente arilo, grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cada uno de los cuales comprende 0 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno, alquilo halógeno C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

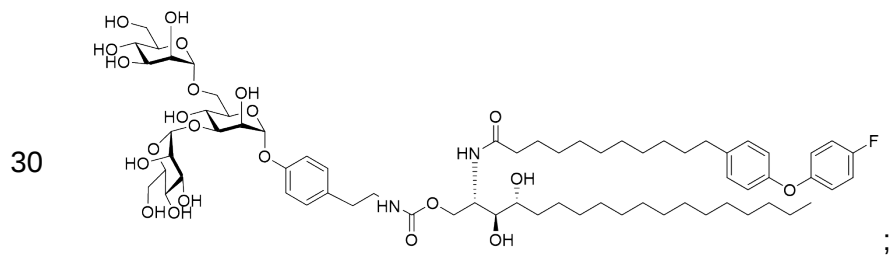
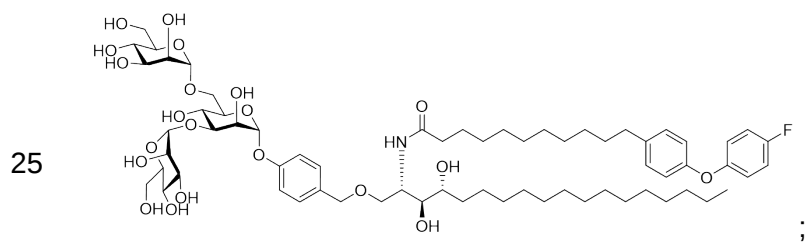
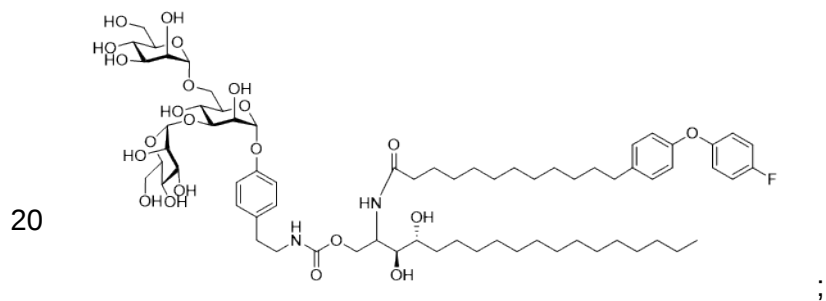
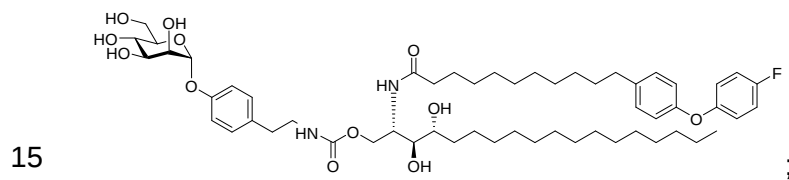
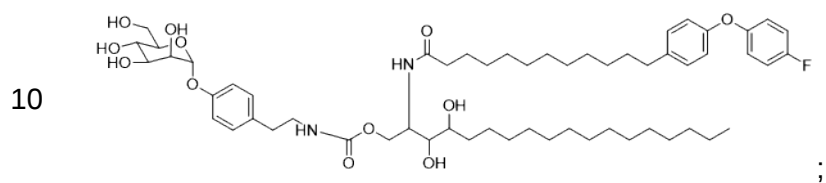
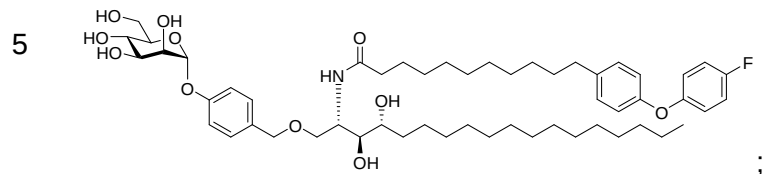
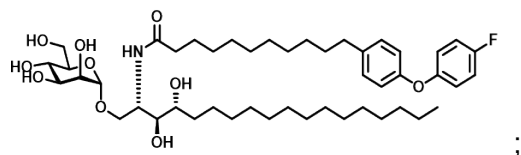
[0344] Modalidad B28. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B27, en donde uno de X₁ y X₂ es alquilo C₁₅₋₃₀ y el otro es -(CH₂)_nX₄.

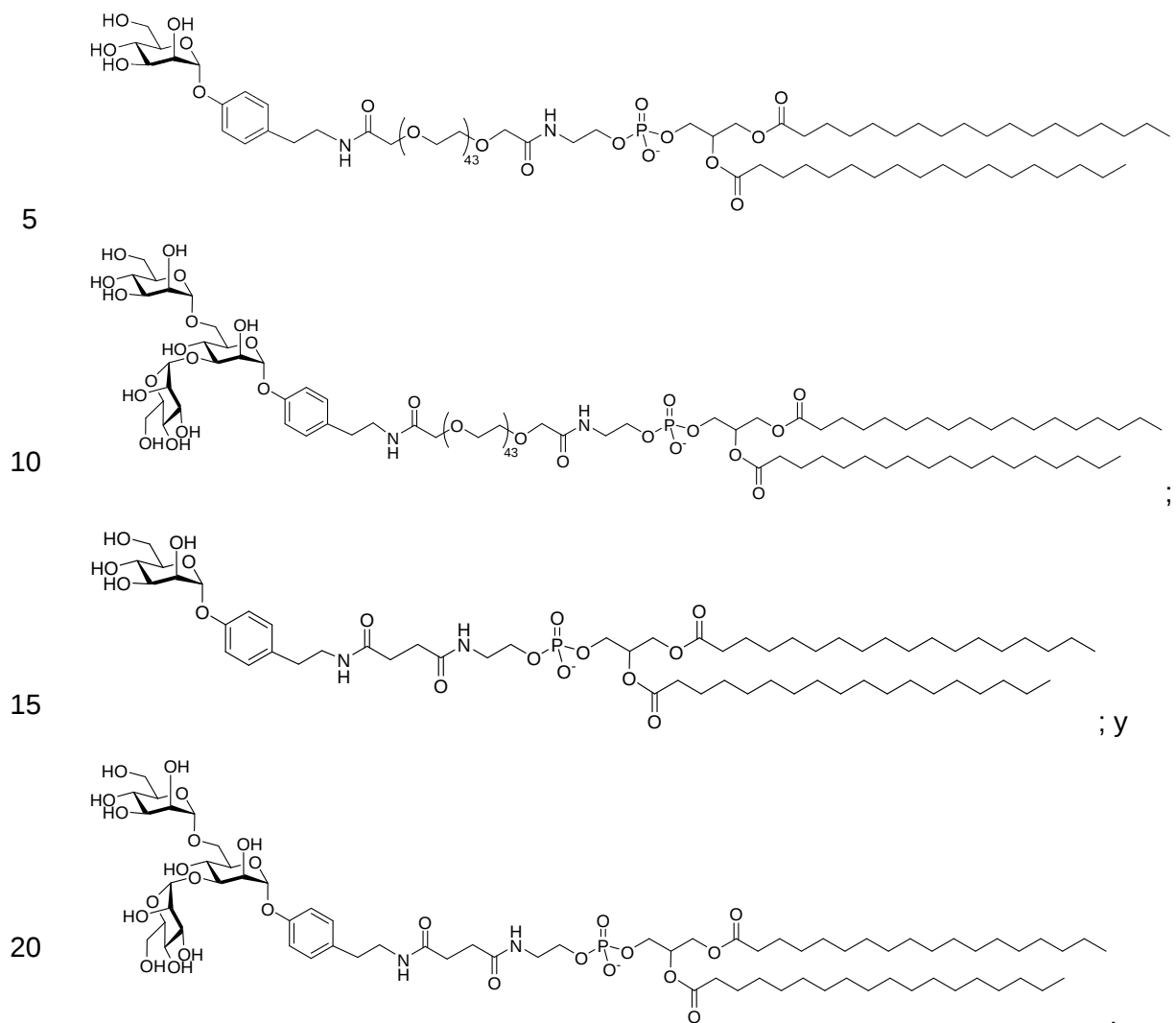
[0345] Modalidad B29. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B28, en donde X₄ se selecciona del grupo que consiste en:



[0346] Modalidad B30. El compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B29, seleccionado del grupo que consiste en:







[0347] Modalidad B31. El componente de cualquiera de las modalidades B1 a B30, en donde el componente no es glucolípidio C34 ni α -galactosilceramida.

[0348] Modalidad B32. Una formulación para formar una nanopartícula lipídica, que comprende el compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B31, en donde el compuesto comprende 1 al 10% en mol de la composición.

[0349] Modalidad B33. La formulación de la modalidad B32 comprende además un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una mezcla de los mismos, en donde el lípido ionizable comprende 30 al 60% en mol de la composición, el lípido auxiliar comprende 5 a 60% en mol de la composición y el porcentaje restante es un transportador o un disolvente.

[0350] Modalidad B34. La formulación de la modalidad B33, en donde el lípido ionizable comprende heptadecan-9-il 8-[2-hidroxietyl-(6-oxo-6-undecoxihexil)amino]octanoato (SM-102TM), (4-hidroxibutil)azanediil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315TM, Pfizer), o una combinación de los mismos.

- [0351]** Modalidad B35. La formulación de la modalidad B33 o la modalidad B34, en donde el lípido auxiliar comprende una fosfatidilcolina, un colesterol o un derivado del mismo, un polietilenglicol-lípido (PEG-lípido), o una mezcla de los mismos, en donde la fosfatidilcolina comprende 5 al 10% en mol de la composición, el colesterol o un derivado del mismo comprende 30 al 40% en mol de la composición, y el polietilenglicol-lípido (PEG-lípido) comprende 1 al 10% en mol de la composición.
- [0352]** Modalidad B36. La formulación de la modalidad B35, en donde la fosfatidilcolina comprende distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidiletanolamina (DPOE) o una mezcla de los mismos.
- [0353]** Modalidad B37. La formulación de la modalidad B35 o la modalidad B36, en donde el colesterol o un derivado del mismo es un colesterol, campesterol, beta-sitosterol, brassicasterol, ergosterol, deshidroergosterol, estigmasterol, fucosterol, HCl de DC-colesterol, OH-chol, HAPC-chol, MHAPC-chol, DMHAPC-chol, DMPAC-chol, cloroformiato de colesterilo, GL67, miristato de colesterilo, oleato de colesterilo, nervonato de colesterilo, LC10, hemisuccinato de colesterilo, ácido (3 β ,5 β)-3-hidroxicolano-24-oico, colesterol alquino, colesterol 27-alquino, Alquino de E-colesterol, sal trifluoroacetato (Dios-Arg, 2H-Cho-Arg o Cho-Arg), o una mezcla de los mismos.
- [0354]** Modalidad B38. La formulación de cualquiera de las modalidades B35 a B37, en donde el PEG-lípido es DMG-PEG, DSG-PEG, mPEG-DPPE, DOPE-PEG, mPEG-DMPE, mPEG-DOPE, DSPE-PEG-amina, DSPE-PEG, mPEG-DSPE, PEG PE, ácido m-PEG-pentacosadinoico, bromoacetamido-PEG, amina-PEG, azida-PEG o una mezcla de los mismos.
- [0355]** Modalidad B39. La formulación de cualquiera de las modalidades B33 a B38, que comprende además una carga útil.
- [0356]** Modalidad B40. La formulación de la modalidad B39, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.
- [0357]** Modalidad B41. La formulación de la modalidad B40, en donde el ácido nucleico es ARN o ADN.
- [0358]** Modalidad B42. La formulación de la modalidad B41, en donde la carga útil codifica un polipéptido.
- [0359]** Modalidad B43. La formulación de cualquiera de las modalidades B39 a B42, en donde la carga útil es inmunogénica, o la carga útil es un ácido nucleico configurado para codificar un polipéptido o proteína inmunogénica.
- [0360]** Modalidad B44. La formulación de cualquiera de las modalidades B39 a B43, en donde la carga útil es una primera carga útil, y la composición encapsula además una segunda carga útil, en donde la segunda carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.
- [0361]** Modalidad B45. La formulación de la modalidad B44, en donde la primera carga útil y la segunda carga útil son diferentes.

[0362] Modalidad B46. La formulación de cualquiera de las modalidades B32 a B45, que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante o una combinación de los mismos.

[0363] Modalidad B47. Una nanopartícula lipídica, que comprende una membrana que define un espacio interior, en donde la membrana está formada por una pluralidad de componentes lipídicos que comprenden el compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B31.

[0364] Modalidad B48. La nanopartícula lipídica de la modalidad B47, en donde la pluralidad de componentes lipídicos comprende además un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una combinación de los mismos.

[0365] Modalidad B49. La nanopartícula lipídica de la modalidad B47 o la modalidad B48, en donde la membrana se forma mediante la interacción hidrofóbica entre la pluralidad de componentes lipídicos.

[0366] Modalidad B50. La nanopartícula lipídica de la modalidad B49, en donde el lípido ionizable comprende heptadecan-9-il 8-[2-hidroxietil-(6-oxo-6-undecoxihexil)amino]octanoato (SM-102™), (4-hidroxibutil)azanedilbis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315™, Pfizer), o una combinación de los mismos.

[0367] Modalidad B51. La nanopartícula lipídica de la modalidad B49 o la modalidad B50, en donde el lípido auxiliar comprende una fosfatidilcolina, un colesterol o un derivado del mismo, un polietilenglicol-lípido (PEG-lípido) o una mezcla de los mismos.

[0368] Modalidad B52. La nanopartícula lipídica de la modalidad B51, en donde la fosfatidilcolina comprende distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidiletanolamina (DPOE) o una mezcla de los mismos.

[0369] Modalidad B53. La nanopartícula lipídica de la modalidad B51 o de la modalidad B52, en donde el colesterol o un derivado del mismo es un colesterol, campesterol, beta-sitosterol, brassicasterol, ergosterol, deshidroergosterol, estigmasterol, fucosterol, HCl de DC-colesterol, OH-chol, HAPC-chol, MHAPC-chol, DMHAPC-chol, DMPAC-chol, cloroformiato de colesterilo, GL67, miristato de colesterilo, oleato de colesterilo, nervonato de colesterilo, LC10, hemisuccinato de colesterilo, ácido (3β,5β)-3-hidroxicolano-24-oico, colesterol alquino, colesterol 27-alquino, Alquino de E-colesterol, sal trifluoroacetato (Dios-Arg, 2H-Cho-Arg o Cho-Arg), o una mezcla de los mismos.

[0370] Modalidad B54. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B51 a B53, en donde el PEG-lípido es DMG-PEG, DSG-PEG, mPEG-DPPE, DOPE-PEG, mPEG-DMPE, mPEG-DOPE, DSPE-PEG-amina, DSPE-PEG, mPEG-DSPE, PEG PE, ácido m-PEG-pentacosadinoico, bromoacetamido-PEG, amina-PEG, azida-PEG o una mezcla de los mismos.

[0371] Modalidad B55. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B54, en donde la membrana encapsula una carga útil.

[0372] Modalidad B56. La nanopartícula lipídica de la modalidad B55, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.

[0373] Modalidad B57. La nanopartícula lipídica de la modalidad B56, en donde el ácido nucleico es
5 ARN o ADN.

[0374] Modalidad B58. La nanopartícula lipídica de la modalidad B57, en donde la carga útil codifica un polipéptido.

[0375] Modalidad B59. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B55 a B58, en donde la carga útil es inmunogénica, o la carga útil es un ácido nucleico configurado para codificar
10 un polipéptido o proteína inmunogénica.

[0376] Modalidad B60. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B55 a B59, en donde la carga útil es una primera carga útil, y la membrana encapsula además una segunda carga útil.

[0377] Modalidad B61. La nanopartícula lipídica de la modalidad B60, en donde la segunda carga
15 útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.

[0378] Modalidad B62. La nanopartícula lipídica de la modalidad B60 o la modalidad B61, en donde la primera carga útil y la segunda carga útil son diferentes.

[0379] Modalidad B63. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B62,
20 fabricada a partir de la composición de cualquiera de las modalidades B29 a B43.

[0380] Modalidad B64. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B63, en donde la membrana es una estructura bicapa.

[0381] Modalidad B65. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B64, que tiene un diámetro de 0.01 a 5 micrómetros.

[0382] Modalidad B66. La nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B65, en donde la pluralidad de los componentes lipídicos no comprende glucolípido C34 ni α -galactosilceramida (α -GalCer).
25

[0383] Modalidad B67. Una formulación que comprende la nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B66.

[0384] Modalidad B68. La formulación de la modalidad B67, que comprende 0.01 al 95% (p/p) de la nanopartícula lipídica.
30

[0385] Modalidades 69. La formulación de la modalidad 67 o la modalidad 68, en donde la nanopartícula lipídica es una primera nanopartícula lipídica, y la composición comprende además una segunda nanopartícula lipídica.

[0386] Modalidad B70. La formulación de la modalidad B69, en donde la primera nanopartícula
35

lipídica y la segunda nanopartícula lipídica son diferentes en tamaño, componentes de membrana, carga útil encapsulada en el interior de las mismas o una combinación de los mismos.

[0387] Modalidad B71. La formulación de cualquiera de las modalidades B67 a B70, que comprende además un excipiente, un adyuvante o una combinación de los mismos.

5 **[0388]** Modalidad B72. La formulación de la modalidad B71, en donde el excipiente comprende un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, un dispersante, un auxiliar de suspensión, un agente tensoactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas de los mismos.

10 **[0389]** Modalidad B73. La formulación de la modalidad B71 o la modalidad B72, en donde el adyuvante comprende C34, Gluco-C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α -galactosilceramida, sal de aluminio, escualeno, MF59 o QS-21. Otros ejemplos de adyuvantes en algunas vacunas que pueden utilizarse en la composición de la presente divulgación son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de potasio y aluminio), sales mixtas de aluminio, adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus) y CpG 1018 (Dynavax),
15 o una combinación de los mismos.

[0390] Modalidad B74. Un kit para preparar una nanopartícula lipídica, que comprende: un primer reactivo, que comprende el compuesto de cualquiera de las modalidades B1 a B31; y un segundo reactivo, que comprende un lípido ionizable, un lípido auxiliar o una mezcla de los mismos.

20 **[0391]** Modalidad B75. El kit de la modalidad B74, en donde el segundo reactivo comprende el lípido ionizable.

[0392] Modalidad B76. El kit de la modalidad B75, en donde el kit comprende además un tercer reactivo que comprende un lípido auxiliar.

25 **[0393]** Modalidad B77. El kit de cualquiera de las modalidades B74 a B76, en donde el lípido ionizable comprende heptadecan-9-il 8-[2-hidroxietil-(6-oxo-6-undecoxihexil)amino]octanoato (SM-102™), (4-hidroxibutil)azanediilbis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315™, Pfizer), o una combinación de los mismos.

[0394] Modalidad B78. El kit de cualquiera de las modalidades B74 a B77, en donde el lípido auxiliar comprende una fosfatidilcolina, un colesterol o un derivado del mismo, un polietilenglicol-lípido (PEG-lípido) o una mezcla de los mismos.

30 **[0395]** Modalidad B79. El kit de la modalidad B78, en donde la fosfatidilcolina comprende distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidiletanolamina (DPOE) o una mezcla de las mismas.

[0396] Modalidad B80. El kit de la modalidad B78 o de la modalidad B79, en donde el colesterol o un derivado del mismo es un colesterol, campesterol, beta-sitosterol, brassicasterol, ergosterol, deshidroergosterol, estigmasterol, fucosterol, HCl de DC-colesterol, OH-chol, HAPC-chol, MHAPC-chol, DMHAPC-chol, DMPAC-chol, cloroformiato de colesterilo, GL67, miristato de colesterilo, oleato
35

de colesisterilo, nervonato de colesisterilo, LC10, hemisuccinato de colesisterilo, ácido (3 β ,5 β)-3-hidroxicolano-24-óico, colesisterol alquino, colesisterol 27-alquino, Alquino de E-colesisterol, sal trifluoroacetato (Dios-Arg, 2H-Cho-Arg o Cho-Arg), o una mezcla de los mismos.

5 **[0397]** Modalidad B81. El kit de cualquiera de las modalidades B78 a B80, en donde el PEG-lípido es DMG-PEG, DSG-PEG, mPEG-DPPE, DOPE-PEG, mPEG-DMPE, mPEG-DOPE, DSPE-PEG-amina, DSPE-PEG, mPEG-DSPE, PEG PE, ácido m-PEG-pentacosadinoico, bromoacetamido-PEG, amina-PEG, azida-PEG o una mezcla de los mismos.

10 **[0398]** Modalidad B82. El kit de cualquiera de las modalidades B74 a B81, que comprende además un cuarto reactivo, que comprende una carga útil, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.

[0399] Modalidad B83. El kit de la modalidad B82, en donde el ácido nucleico es ARN o ADN.

[0400] Modalidad B84. El kit de la modalidad B83, en donde la carga útil codifica un polipéptido.

15 **[0401]** Modalidad B85. El kit de cualquiera de las modalidades B82 a B84, en donde la carga útil es inmunogénica, o la carga útil es un ácido nucleico configurado para codificar un polipéptido o proteína inmunogénica.

20 **[0402]** Modalidad B86. Un método de administración dirigida de carga útil en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades 47 a 54, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos, y la carga útil está encapsulada por la nanopartícula lipídica.

[0403] Modalidad B87. El método de la modalidad B86, en donde el ácido nucleico es ARN o ADN.

[0404] Modalidad B88. El método de la modalidad B87, en donde la carga útil codifica un polipéptido.

25 **[0405]** Modalidad B89. El método de cualquiera de las modalidades B86 a B88, en donde la carga útil es inmunogénica, o la carga útil es un ácido nucleico configurado para codificar un polipéptido o proteína inmunogénica.

[0406] Modalidad B90. El método de cualquiera de las modalidades B86 a B89, en donde la carga útil es una primera carga útil, y la membrana encapsula además una segunda carga útil, en donde la segunda carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.

30 **[0407]** Modalidad B91. El método de la modalidad B90, en donde la primera carga útil y la segunda carga útil son diferentes.

[0408] Modalidad B92. El método de cualquiera de las modalidades B86 a B91, en donde la nanopartícula lipídica se administra junto con un excipiente, un adyuvante o una combinación de ambos.

35 **[0409]** Modalidad B93. El método de la modalidad B92, en donde el excipiente comprende un

disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, un dispersante, un auxiliar de suspensión, un agente tensioactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas de los mismos.

5 **[0410]** Modalidad B94. El método de la modalidad B92 o la modalidad B93, en donde el adyuvante comprende C34, Gluco-C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α -galactosilceramida, sal de aluminio, escualeno, MF59 o QS-21. Otros ejemplos de adyuvantes en algunas vacunas que pueden utilizarse en la composición de la presente divulgación son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de aluminio y potasio), sales mixtas de aluminio, adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus) y CpG 1018 (Dynavax), o una
10 combinación de los mismos.

[0411] Modalidad B95. Un método para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de la nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B54, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos, y la carga útil está
15 encapsulada dentro de la nanopartícula lipídica; y en donde la carga útil es un agente terapéutico o deriva un agente terapéutico.

[0412] Modalidad B96. El método de la modalidad B95, en donde el ácido nucleico es ARN o ADN.

[0413] Modalidad B97. El método de la modalidad B96, en donde la carga útil codifica un polipéptido.

[0414] Modalidad B98. El método de cualquiera de las modalidades B95 a B97, en donde la carga
20 útil es inmunogénica, o la carga útil es un ácido nucleico configurado para codificar un polipéptido o proteína inmunogénica.

[0415] Modalidad B99. El método de cualquiera de las modalidades B95 a B98, en donde la carga útil es una primera carga útil, y la membrana encapsula además una segunda carga útil, en donde la segunda carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano
25 o una combinación de los mismos.

[0416] Modalidad B100. El método de la modalidad B99, en donde la primera carga útil y la segunda carga útil son diferentes.

[0417] Modalidad B101. El método de cualquiera de las modalidades B95 a B100, en donde la nanopartícula lipídica se administra junto con un excipiente, un adyuvante o una combinación de
30 ambos.

[0418] Modalidad B102. El método de la modalidad B101, en donde el excipiente comprende un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, una dispersión, un auxiliar de suspensión, un agente tensoactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas de los mismos.

35 **[0419]** Modalidad B103. El método de la modalidad B101 o la modalidad B102, en donde el

adyuvante comprende C34, Gluco-C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α -galactosilceramida, sal de aluminio, escualeno, MF59 o QS-21. Otros ejemplos de adyuvantes en algunas vacunas que pueden utilizarse en la composición de la presente divulgación son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de potasio y aluminio), sales mixtas de aluminio, adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus) y CpG 1018 (Dynavax), o una combinación de los mismos.

[0420] Modalidad B104. El método de cualquiera de las modalidades B95 a B103, en donde la nanopartícula lipídica se administra en una dosis inicial y seguida de una, dos, tres, cuatro, cinco o más dosis de refuerzo.

[0421] Modalidad B105. El método de la modalidad B104, en donde las dosis de refuerzo se administran aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente tres meses, aproximadamente cuatro meses, aproximadamente cinco meses o aproximadamente seis meses o más después de la dosis inicial.

[0422] Modalidad B106. El método de cualquiera de las modalidades B95 a B105, en donde la cantidad efectiva oscila de aproximadamente 5 μ g a 1000 μ g.

[0423] Modalidad B107. Un método para reforzar una respuesta inmunitaria adaptativa, que comprende administrar a la persona una cantidad efectiva de la nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades B47 a B54, en donde la carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos, y la carga útil está encapsulada dentro de la nanopartícula lipídica; y en donde la carga útil es inmunogénica o deriva una biomolécula inmunogénica.

[0424] Modalidad B108. El método de la modalidad B107, en donde el ácido nucleico es ARN o ADN.

[0425] Modalidad B109. El método de la modalidad B108, en donde la carga útil codifica un polipéptido.

[0426] Modalidad B110. El método de cualquiera de las modalidades B107 a B109, en donde la carga útil es una primera carga útil, y la membrana encapsula además una segunda carga útil, en donde la segunda carga útil es un ácido nucleico, un compuesto, un polipéptido, una proteína, un glucano o una combinación de los mismos.

[0427] Modalidad B111. El método de la modalidad B110, en donde la primera carga útil y la segunda carga útil son diferentes.

[0428] Modalidad B112. El método de cualquiera de las modalidades B107 a B111, en donde la nanopartícula lipídica se administra junto con un excipiente, un adyuvante o una combinación de los mismos.

[0429] Modalidad B113. El método de la modalidad B112, en donde el excipiente comprende un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, una dispersión, un auxiliar de suspensión, un

agente tensoactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas de los mismos.

[0430] Modalidad B114. El método de la modalidad B112 o la modalidad B113, en donde el adyuvante comprende C34, Gluco-C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α -galactosilceramida, sal de aluminio, escualeno, MF59 o QS-21. Otros ejemplos de adyuvantes en algunas vacunas que pueden utilizarse en la composición de la presente divulgación son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de aluminio y potasio), sales mixtas de aluminio, adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus) y CpG 1018 (Dynavax), o una combinación de los mismos.

[0431] Modalidad B115. El método de cualquiera de las modalidades B107 a B114, en donde la nanopartícula lipídica se administra en una dosis inicial seguida de una, dos, tres, cuatro, cinco o más dosis de refuerzo.

[0432] Modalidad B116. El método de la modalidad B115, en donde las dosis de refuerzo se administran aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente tres meses, aproximadamente cuatro meses, aproximadamente cinco meses o aproximadamente seis meses o más después de la dosis inicial.

[0433] Modalidad B117. El método de cualquiera de las modalidades B107 a B116, en donde la cantidad efectiva oscila de aproximadamente 5 μ g a 1000 μ g.

[0434] SECUENCIAS

ID de SEC NO: 1 Secuencia de ácido nucleico de WT S (cepa Wuhan) (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtctgctgcctctggtctctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccactgcttataactaatgcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaaggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctgggtccacgccatccac gtgagcggcacaatggcacaaagcgggttcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaaggaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggtcatcaaggtgtgaggttccagtttgt aatgatcccttctggtggtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggagtttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggactggagggg caagcagggcaattcaagaacctgaggaggtcgtgtttaagaatatcgacggctacttcaaatct acttaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccttgaggccc ctggtggatctgcttatcggcatcaacatcacccggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgcccgcgtgccgctactatgtgggtac ctcagccccggacttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggtgattg cgccctggacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtccttaccgtggagaagggtcatcta tcagacatccaattcaggggtgcagccaaccgagctatcgtgcttcttaatatcaaaacctgt gcccatttggcgagggtgttaacgcaaccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcgg atcagcaactgctggccgactatagcgtgtgtacaactccgcttcttcagcacctttaagtgtat ggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcag gggcgacgaggtgcgcagatcggccggccagacaggcaagatcgagactacaattataa gctgccagacgatttcaccggctgctgtatcgctggaacagcaacaatctggattccaagtggg cggcaactacaattatctgtaccggctgttagaagagcaatctgaagcccttcagagggacatc tctacagaaatctaccaggccggcagcacccttgcaatggcgtggagggtttaactgttattccc actccagtcctacggcttcagccccacaaacggcgtgggtatcagccttaccgctgggtgct gagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggccccaagaagtcaccaatctgggtga
---	---

5		agaacaagtgcgtgaactcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcga cccacagaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttcggcgggcgtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgccg tggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttc agacaagagccggatgctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtcgacatccca atcggcgccggcatctgtgcctcttaccagacccagacaaactctccagaagagccgggagcgt ggctcccagttctatcatcgctataccatgtccctggggcggcagaaacagcgtggctactctaac aatagcatcgccatccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccatga ccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgacgaaacctgtgctc cagtacggcagctttgtacccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgcccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaattttccagatcctgctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggacc tgcgttcaacaaggtgacctggccgatgccggcttcatcaagcagtatggcgattgctggggcg acatcgacgacccaggacctgatctgcgcccagaagttaatggcctgacctgtgccaccctgc tgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatgg acctcggcgagggagccgacctcagatcccccttgccatgcagatggcctatagggtcaacggc atcggcgtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgcc atcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtggt gaatcagaacgccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatct ctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgaccg gctgatcaccggccggctccagagcctccagacatgtgacacagcagctgatcaggggccgcc gagatcaggggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccaagtta agagagtggacttttgggcaagggtatcacctgatgtccttcctcagctgctccccacaggcgt ggtgtttctgcacgtgacctacgtgcccggcccaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgt gacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcgggcaact gtgacgtggatcatcgccatctgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtatttcaagaatcacacctcccctgacgtggatctgggcgacatcag cggcatcaatgctcctggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtacatcaagtggccc tggatcatctggctgggcttcatcgccggcctgatgccatcgtgatggtgacctatgctgtgctg tatgacatcctgctgttcttgcctgaagggtgctgtgagctgtggctcctgctgtaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggcgctgaagctgcattacacctaa
10		
15		
20		
25	ID de SEC NO: 2 Secuencia proteica de WT S (cepa Wuhan) (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C- terminal):	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDL CFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNLYLRLFRKSNLKPFERDISTEYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYPYRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSN QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSNNISAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE
30		
35		

5		VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSR LDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLDGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
10	ID de SEC NO: 3 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg- RBD) para la cepa de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttataactaatagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaaggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaactgacgtggttcacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaagcgggttcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgtact tcgcctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtgggtcatcaagggtgtgcgagttccagtttgt aatgatcccttctgggctgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcggagtttagag tgtattctagcgcaacaactgcacattgagtagctgagccagccttctgatggactggaggg caagcagggaattcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaatct actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccttggagccc ctgggtggatctgcctatcgcatcaacatcacccggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgcccggcgtgcgcctactatgtgggtac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtacactgaagtcctttaccgtggagaagggcatcta tcagacatccaatttcaggggtgcagccagccgagggatcgtgcgttcttgaatcacaaacct gtgccatttggcgaggtgttcgaggaacccgcttcgacagcgtgtacgcctggaataggaagc ggatcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgccttcttcagcaccttaagtgc tatggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtatc agggggcgacgaggtgcgccagatcgccccggccagacaggcaagatcgcagactacaattat aagctgccagacgatttcaccggctgcgtgatcgctggaacagcaacaatctggattccaaagt ggcggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggac atctctacagaaatctaccaggccggcagcaccccttgcaatggcgtggagggctttaactgttatt cccactccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgcgtgggtggt gctgagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggccccaagaagtcaccaatctggt gaagaacaagtgcgtgaacttaacttaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcca acaagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgc gaccacagaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttcggcggcgtgagcgtgatcaca cccggcaccaataacaagcaaccagggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcc cgtggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtctt ccagacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtcgcacatcc caatcggcgcggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccgagc gtggcctccagcttatcatcgctataacctgtccttggcgccgagaacagcgtggcctactcta acaatagcatcgccatcccaacaaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccat gaccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgacgaaacctgtg ctccagtacggcagcttttgcacccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggat aagaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggacttt ggcggcttcaattttccagatcctgctgatccatccaagccttcaagcggagctttatcaggagc ctgctgttcaacaaggtagacctggccgatgcgggttcacaaagcagtatggcgattgcctgggc gacatcgacgacgggacctgatctgcgccagaagtttaattggcctgacctgtgctgccacccctg ctgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatg
15		
20		
25		
30		
35		

5		gaccttcggcgaggagccgcctccagatcccctttgccatgcagatggcctataggttaacgg catcggcgtagaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgacgccaatcagtttaactccgc catcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgcctgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaacgccaggccctgaataccctgggaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc tctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcaggggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctggggccagtct aagagagtggacttttgggcaagggtatcacctgatgtcctccctcagctgccccacacggcg tgggtttctgcacgtgacctacgtgcccggcaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactgggttgt gacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtggctatcgccatcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtattcaagaatcacacctcccctgacgtggatctgggagacatcag cggcatcaatgctccgtgggaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggtaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagatcatcaagtggccc tggtagatctggctgggcttcatcgccggcctgatcgccatcgtgatggtgacctatgctgtgctg tatgacatcctgctgttcttgcctgaagggtgctgttagctgtggctcctgctgtaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtggaagctgcattacacctaa
15	ID de SEC NO: 4 Secuencia proteica de S-(deg-RBD) para la cepa Wuhan (desde el extremo N- terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYDPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLILIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPAEAIIVRFPQITNLCPFGEVFAQATRF ASVYAWNKRKISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLND LCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGC VIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEYQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSEYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTSTV DCTMYICGDSTECSNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFN KVTLDAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLTD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSMFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFHTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVCLKGVKLHYT
35	ID de SEC NO: 5 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg- S2) para la cepa de	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacgtgcttatactaataagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaaggtgtttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctgggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcgggtcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgtact

5 10 15 20 25 30 35	Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3')	tcgcctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtgggtcatcaagggtgtgcgagttccagtttgt aatgatcccttctgggctgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggagtttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagcctttctgatggacctggagggg caagcagggaatttcaagaacctgaggaggttcgtgtttaaagaatatcgacggctacttcaaatct actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccctggagccc ctgggtggatctgcctatcggcatcaacatcacccggtttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgcccggcgctgccgctactatgtgggtac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaaggggcatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccaaccgagtcctatcgtgcgctttcctaatacacaacctgt gcccatttggcgaggtgttaacgcaacccgcttcgacgctgtacgcctggaataggaagcgg atcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgcttttcagcacctttaaagtctat ggcgtgtcccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcag gggcgacgaggtgcgccagatcggcccgccagacaggcaagatcgagactacaattataa gctgccagacgatttcaccggctgctgctgacgcttggaaacagcaacaatctggattccaaagtggg cggcaactacaattatctgtaccggctgtttagaagagcaatctgaagcccttcgagaggggacatc tctacagaaatctaccaggccggcagcaccccttgcaatggcgtggagggtttaaactgttatttccc actccagtcctacggcttcagcccaacaacggcggtgggtatcagccttaccgctgggtgggtgct gagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtggtgcggcccaagaagtcaccaatctgggtga agaacaagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcga cccacagacctggagatcctggacatcacacctgctcttcggcgggcgtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggcctgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcccg tggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcggggtgtacgacccggctccaacgtcttcc agacaagagccggatgctgacgagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatccca atcggcgcggcatctgtgccttaccagaccagacaaacttcccagaagagcccgagcgt ggcctcccagtcctatcatcgctatacatgtccctgggcgcggagaacagcgtggcctactctca glaatgacatcgccatcccaaccagttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatg accaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgagcaacctgctgct ccagtacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggata agaacacacaggaggtgttcgccagggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggttcacattttccagatcctgctgatccatcaagccttctaagcggagctttatcaggagac ctgctgttcaacaagggtgacctggccgatcgccggttcacgaagcagtatggcgattgctgggc gacatcgagccaggacgtgatctgcgccagaagtttaattggcctgaccgtgctgccacctgtg ctgacagatgagatgatgcacagtagacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatg gaccttggcgagcagcgccctccagatccctttgcatgagatggcctataggttcaacgg catcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgc catcggaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaacgcccaggccctgaataccctgggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc tctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacaagggtggaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggcggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgtgctgggccaagtct aagagagtggtgttggcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgtccccacacggcg tgggtttctgcacgtgacctacgtgcccgcaggagaaagcagttcaccacagccccctgccatct gccacgatggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaggggcaccactggttt gtgacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaa ctgtgacgtggatcatcgccatcgtgcagaaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacag ctttaaggaggagctggataagttattcaagcaacacacctccctgacgtggatctgggcgacatc agcggcatcgaagcctccgtgggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggcta agaatctgcagagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagatcaagtgg ccctggtagatctggctgggcttcacgcccggcctgatcgccatcgtgatggtagcatcatcgtgtg
--	--	--

	ctgtatgacatcctgctgttctgcctgaaggcgctgctgtagctgtggcctcctgctgtaagtttgacga ggatgactctgaacctgtgctgaaggcgctgaagctgcattacacctaa
5	ID de SEC NO: 6 Secuencia proteica de S-(deg-S2) para la cepa Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C- terminal)
10	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSCTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNRRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDL CFTNVYADSFVIRGDEVRIAPGQTGKIADYNYKLDDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSN QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNPPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSQNSIAIPTQFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK 15
20	VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFNGLTVLPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSMFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKQFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSQGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVQNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKQHTSPDVLGD ISGIQASVVNIQKEIDRLNEVAKNLQESLIDLQELGKYEYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
25	ID de SEC NO: 7 Secuencia de ácido nucleico de S-(S2- 1194) para la cepa de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3')
30	atgttcgttctcctggtcctgctgcctcctggtcctcacagtgcgtcaatctgacaactcgactcag ctgccacctgcttataactaatgcttaccagaggcggtgactatcctgacaagggtttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgttctgccattcttagcaactgacgtgggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcggttgacaatcccgctgctgcctttaacgatggcggtgact tcgctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggtcatcaagggtgctgaggttcagtttgt aatgatcccttctggcgctgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggatttagag tgtatttagcgccaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggacgtggaggg caagcagggcaatttaagaactgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaatct actctaagcacaccccatcaactgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgcctggagccc ctgggtgagctgcctatcgcatcaacatcacccggttcagacactgctggcctgcacagaagct acctgacacccggcgactccttagcggtgagccgcccggcgctgccgctactatgtgggttac ctcagccccggacttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggtg cgccctggacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaagggcatcta tcagacatccaatttcaggggtgcagccaaccgagtcctgctgccttcttaatatcacaacctgt gcccattggcgaggtgttaacgaacccgcttcgacgcgtgtacgcctggaataggaagcgg atcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgcttcttcagcaccttaagtctat ggcggtgtccccacaaagctgaatgactgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgctgacg 35
35	ggcgacgaggtgcgcagatcgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattataa gctgcagacgatttcacggcgctgctgacgcctggaacgaacaatctggattccaagtggg

5 10 15 20 25		cggcaactacaattatctgtaccggctgtttagaagagcaatctgaagcccttcgagagggacatc tctacagaaatctaccagggcggcagcacccttgcaatggcgtggagggctttaactgttatttccc actccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgctgggtggtgct gagctttgagctgtgcacgccccagcaacagtgtgcggccccaagaagtccaccaatctgggtga agaacaagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtgcaac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgca cccacagaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttcggcggtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgccg tggctatccacgccgatcagctgacccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttcc agacaagagccggatgctgtatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatcca atcggcgccggcatctgtgctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccgagcgt ggcctcccagctatcatcgctataccatgtccctgggcccagagaacagcgtggcctactctca gaaatgacatcgccatccaaccagttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatg accaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgagcaacctgctgct ccagtacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggata agaacacacagggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaattttccagatcctgctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggac ctgctgttcaacaaggtgacctggccgatccggcttcatcaagcagtatggcgattgctgggc gacatcgagccaggacgtgatctgcgccagaagttaatggcctgaccgtgctgccaccctg ctgacagatgagatgatcgacagtagacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatg gacctcgggcgaggagccgacctccagatccccttggccatgcagatggcctataggttaacgg catcggtgtagccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgc catcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaacgcccaggccctgaataccctgggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc tctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccaagtct aagagagtggaactttgtggaagggtatcacctgatgtcctccctcagctgtccccacacggcg tggtgtttctgcacgtgacctacgtgcccgccaggagaagcagttcaccacagcccctgccatct gccacgatggcaaggccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccagggcaccactgggtt gtgacacagcgcaattttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaa ctgtgacgtggtcatcggtatcgtgcagaaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacag ctttaaggaggagctggataagtatttcaagcaacacacctccctgacgtggatctgggcgacatc agcggcatcgaagcctccgtgggtgaacatccagaaggagatcgaccgcctgaacgaggtggcta agaatctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagatcaagtgg ccctggtagatctggtgggtttcatcgccggcctgatcgccatcgtgatggtgacctatcatgctgtg ctgtatgacatcctgctgttctgctgaagggtgctgtgtagctgtggctcctgctgtgaagtttgacga ggatgactctgaacctgtgctgaaggcgtgaagctgcattacaccta
30 35	ID de SEC NO: 8 Secuencia proteica de S-(S2-1194) para la cepa Wuhan (desde el extremo N- terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLD SKTQSL L I V N N A T N V I K V C EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLALHRSYLT PGDSSSGW TAG AAAYYVGYLQPRTFLLKY NENG TITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNRRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLN DL CFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKP FERDISTEIYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQP YRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSN

5	QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSQNSIAIPTQFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSEFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKQFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSQGTHWFVTQRNFYEQIITDNTFVSGN CDVVIGIVQONTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKQHTSPDVDLGD 10 ISGIQASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCCGSCCKF DEDDSEPVLKGVKLHYT
15	ID de SEC NO: 9 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg- RBD-801) para la cepa de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3').
20	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttataactagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctgggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaagcgggttcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccacaacgtggatcatcaagggtgtgcgagtccagtttgt aatgatcccttctggcgctgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggattagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggactggagggg caagcagggcaatttcaagaactgagggaggttcgtgtttaagaatatcgacggctacttcaaatct actctaagcacacccccatcaactgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgcctggagccc ctgggtgatctgcctatcggcatcaacatcacccggttcagacactgctggcctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgccggcgctgccgctactatgtgggctac ctccagccccggacttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaagggcatcta tcagacatccaatttcaggggtgcagccagccgagggcgtatcgtgcgttcttgaatcacaacct gtgcccatttggcgaggtgttcgaggaacccgcttcgcccagcgtgtacgcctggaataggaagc ggatcagcaactgcgtggcgcgactatagcgtgctgtacaactccgctcttcagcacctttaagtgc tatggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtgatc agggggcgacgaggtgcgcgagatcgccccggccagacaggcaagatcgacagactacaattat aagctgccagacgatttcaccggctgcgtgatcgctggaacagcaacaatctgattccaaagtg ggcggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggac atctctacagaaatctaccaggccggcagcacccttgcaatggcgtggagggtttaactgttattt ccactccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgcgtgggtgt gctgagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgctgcggccccagaagtccaccaatctggt gaagaacaagtgcgtgaactcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcca acaagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgc gaccacagaccctggagatcctggacatcacaccctgctctttcggcggtgagcgtgatcaca cccggcaccaatacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcc cgtggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtctt ccagacaagagccggatgcctgatcgagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatcc caatcggcgccggcatctgtgctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccggagc gtggcctcccagtcctatcgcctataccatgtccctggcgccgagaacagcgtggcctactcta acaatagcatcgccatcccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccat gaccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgacagcaacctgtg ctccagtacggcagcttttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggat aagaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggacttt
25	
30	
35	

5		ggcggcttcaattttccagatcctgctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcagga cctgctgttcaacaagggtgacctggccgatgccggctcatcaagcagtatggcgattgctggg cgacatcgagccaggacgtgatctgcgccagaagttaatggcctgaccgtgctgccaccct gctgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggcggcaccatcacatccggat ggaccttcggcgaggagccgcccctccagatcccctttgcatgagatggcctataggttaacg gcatcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccg ccatcggcaagatccaggacagcctgtccttacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtg gtgaatcagaacgccaggccctgaataccctgggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccat ctctagcgtgtgaatgacatcctgagcggctggacaagggtggaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgcgtgctgggccagtct aagagagtggacttttggcaagggtatcacctgatgtcctccctcagctgtccccacacggcg tgggtttctgcacgtgacctacgtgcccggccaggagaagaacttcaccacagcccctgccatcg ccacgatggcaaggcccactttccaaggaggcgctgttcgtgtccaacggcaccactggttgt gacacagcgcaattttacagagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtggctcatcggtcatcgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtatttcaagaatcacacccccctgacgtggatctggcgacatcag cggcatcaatgcctccgtgggtgaatccagaaggagatcgaccgcctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtacatcaagtggccc tggatcatctggctgggcttcacgcggcctgatgccatcgtgatggtgacctatcatgctgtgctg tatgacatcctgctgttcttgctgaagggtgctgtgtagctgtggctcctgctgtaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacacctaa
10		
15		
20	ID de SEC NO: 10 Secuencia proteica de S-(deg-RBD-801) para la cepa Wuhan (desde el extremo N- terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRFTLLKYENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPAEAIVRFPQITNLCPFGEVFQATRF ASVYAWNKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLND LCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDDFTGC VIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRFLRKS NLKPFERDISTEIYQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTSV DCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSPKPSKRSFIEDLLFN KVTLDAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLTD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSFPPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFREGVVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYQIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLLKGVKLHYT
25		
30		
35		

5	ID de SEC NO: 11 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-RBD-1194) para la cepa de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtctctgctgcctctggtctctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttataactaatgcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctgggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcgggttcgacaatcccgtgctgcttttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatctttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtgggtcatcaagggtgtgcgagtccagtttgt aatgatcccttctgggctgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcagggttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagcctttctgatggacctggagggg caagcagggcaatttcaagaacctgagggaggttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaaatct actctaagcacaccccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggttcagcgcctggagccc ctgggtggatctgctatcggcatcaacatcacccgggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactccttagcggatggaccgcccggcgtgcccctactatgtgggttac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaagggtcatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccagccgagggatcgtgcgcttctgaaatcacaaacct gtgcccatttggcgaggtgttcgaggaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagc ggatcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgcctcttcagcaccttaagtgc tatggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtatc agggggcgacgaggtgcccagatcggccccggccagacaggcaagatcgacactacaattat aagctgccagacgatttcaccggctgcgtgatcgccctggaacagcaacaatctgattccaaagt ggcggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggtac atctctacagaatctaccaggccggcagcacccttgcaatggcgtggagggtttaactgttattt cccactccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggtatcagccttaccgcgtgggtgt gctgagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggccccagaagtcaccaatctggt gaagaacaagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgtgacccagtgcca acaagaagtctctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgc gaccacagacccctggagatcctggacatcacacctgctctttcggcggcgtgagcgtgatcaca cccggcaccaatacaagcaaccagggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcc cgtggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtctt ccagacaagagccggatgctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatcc caatcggcgccggcatctgtgctcttaccagacccagacaaactctcccagaagagcccggagc gtggcctcccagtcctatcagcctataccatgtccctggggcggcagaaacagcgtggcctactcta acaatagcatcgccatcccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccat gaccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgacgcaacctgctg ctccagtacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggat aagaacacacaggaggtgttcgcccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggacttt ggcggcttcaattttccagatcctgctgatccatcaagccttcaagcggagctttatcaggac ctgctgttcaacaagggtgacctggccgatgccggcttcatcaagcagtatggcgattgcctgggc gacatcgagccaggacgtgatctgcgccagaagttaattggcctgaccgtgctgccacctg ctgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatg gaccttcggcgagggagccgacctccagatccccttggcatgagatggcctataggttaacgg catcggcgtgaccagaatgtgtgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgc catcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgcctgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaacgcccaggccctgaataccctgggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc ttagcgtgtgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcaggggccagcgcaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgtgggccaagtct aagagagtggacttttgggaagggtatcacctgatgtccttccctcagtcgtccccacacggcg tgggttttctgcacgtgacctacgtgccccccaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggcccactttcaaggggaggcgtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgt gacacagcgcaattttacagagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtgggtcatcggtcatgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt
10		
15		
20		
25		
30		
35		

		taaggaggagctggataagatttcaagaatcacacctcccctgacgtggatctggcgacatcag cggcatcaatgctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaaga atctgcagggagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagatcatcaagtggccc tggatcatctggctgggtctcatcgccggcctgatgccatcgtatggtgacctcatgctgtgctg tatgacatcctgctgttcttgcctgaagggtgctgtagctgtggctcctgctgtaagtttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacacctaa
5	ID de SEC NO: 12 Secuencia proteica de S-(deg-RBD- 1194) para la cepa Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C- terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSTQSLNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPAEAIIVRFPQITNLCPFGEVFQATR ASVYAWNKRKISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPKTLND LCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGC VIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTTSV DCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFN KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLTD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSEFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLQESLIDLQELGKYEYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLLKGVKLHYT
25	ID de SEC NO: 13 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg- RBD-122-165-234) para la cepa de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtcctcagtgcgtaactcgacaactcggactcag ctgccacgtgcttataactaatgcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaactgacgtggttcacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcgggttcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaaccaagccaccaactggtcatcaagggtgtgcgagttcagtttgt aatgatcccttctggcgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggatttagag tgtattctagcgccaacagtgacatttagtacgtgagccagccttctgatggactggagggg caagcaggggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaatct actctaagcacacccccatcaacctggtgctgcgacgtgcctcagggcttcagcgcctggagccc ctggtggatctgcctatcgcatccagatcaccgggttcagacactgctggcctgcacagaagct acctgacacccggcactccttagcggtgacggcggcgctgccgctactatgtgggttac ctccagccccggacttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtccttaccgtggagaagggcatcta tcagacatccaatttcaggtgagccagccgagcgatcgtgcgcttctgaatcacaaacct gtgcccatttggcgaggtgttcgaggaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagc

5		ggatcagcaactgctggccgactatagcgtgctgtacaactccgcctctttcagcacctttaagtgc tatggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccattcttcgtgatc agggggcgacgaggtgcccagatgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattat aagctgccagacgatttcaccggctgctgacgcctggaaacagcaacaatctgattccaaagtg ggccggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagaggac atctctacagaatctaccaggccggcagcaccccttgcaatggcgtggagggtttaactgttattt cccactccagtctacggctccagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgcgtgggtgt gctgagctttgagctgctgcacgcccagcaacagtgtgcgccccagaagtccaccaatctggt gaagaacaagtgcgtgaactcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtgcca acaagaagttcctgccatttcagcagttcggcaggacatcgagataccacagacgccgtgctgc gaccacagaccctggagatcctggacatcacacctgctctttcggcggcgtgagcgtgatcaca cccggcaccaatacaagcaaccagggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcc cgtggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtctt ccagacaagagccggatgctgacggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatcc caatcggcgcggcatctgtgctcttaccagaccagacaaactctcccagaagagcccggagc gtggcctcccagctatcatcgctataccatgtccctggcgccgagaacagcgtggcctactcta acaatagcatcgccatcccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccggtccat gaccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgacgcaacctgtg ctccagtacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggat aagaacacacaggaggtgtcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggacttt ggccgcttcaattttccagatcctgctgatccatcaagccttcaagcggagctttatcgaggac ctgctgttcaacaaggtgacctggccgatgccggcttcatcaagcagtgatggcgattgctgggc gacatcgagccaggacgtgatctgcgccagaagtttaatggcctgaccgtgctgccaccctg ctgacagatgagatgatcgacagtagacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatg gaccttcggcgagcagcgccctccagatccccttggccatgcagatggcctataggttaacgg catcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgc catcggaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaacgcccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc ttagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccaagtct aagagagtggaactttgtggcaagggtatcacctgatgtcctccctcagctgccccacacggcg tgggtgttctgcacgtgacctacgtgcccggcaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggcccactttccaaggaggcgctgttcgtgtccaacggcacccactggttgt gacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtggtcatcggtatgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagatttcaagaatcacacctccccctgacgtggatctggcgacatcag cggcatcaatgctcctggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctcaggagctgggcaagtatgagcagtagcatcaagtggccc tggtagatctggctgggcttcatcgccggcctgatgccatcgtatggtgacctatctgctgtgctg tatgacatcctgctgttcttgctgaagggtgctgtagctgtggctcctgctgtaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtgtaagctgcattacaccta
10		
15		
20		
25		
30	ID de SEC NO: 14 Secuencia proteica de S-(deg-RBD-122- 165-234) para la cepa Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C- terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLILVQATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANQCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGIQITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRFTLLKYENNGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPAEAIIVRFPQITNLCPFGEVFAQTRF ASVYAWNKRKISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLN LCFTNVYADSFVIRGDEVRIAPGQTGKIADYNYKLPPDFTGC
35		

5	VIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSV DCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFN KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLTD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPEAEVQIDRLIT GRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSEFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
15	ID de SEC NO: 15 Secuencia de ácido nucleico de WT S (cepa Delta) (desde el extremo 5' al extremo 3')
20	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtcctcacagtgcgtcaatctgcgaactcggactcag ctgccactgcttataactaatgcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcgggtcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgtact tcgcctctatcgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtgggtcatcaagggtgtgcgagtccagtttgt aatgatcccttctgagcgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcggagtgattc tagcgccaacaactgcacatttagtacgtgagccagccttctgatggacctggaggggcaagca gggcaatttcaagaacctgagggaggttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaatctactctaa gcacaccccatcaacctggtgcgcgacctgcctcagggttcagcgcctggagcccctggtgg atctgcctatcggcatcaacatcacccggtttcagacactgctggccctgcacagaagctacctgac acccggcgactccttagcggatggaccgccggcgtgccgctactatgtgggtaccccgagc cccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttgctgccttg gacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaagggcatctatcagaca tccaatttcagggtgcagccaaccgagttctatcgtgcgttttctaataatcacaaacctgtgccattt ggcgagggtgttcaacgcaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcggatcagca actgcgtggccgactatagcgtgtgtacaactccgctctttcagcaccttaagtgtatggcgtgt ccccacaaaagctgaatgacctgtgtttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcaggggcga cgaggtgcgcagatcgcctccggccagacaggcaagatcgagactacaattataagctgcca gacgatttcaccggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaatctggattcaaatggggcgga ctacaattatcggtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagaggacatctctaca gaaatctaccagccggcagcaagccttgaatggcgtggagggttttaactgttatttccactcc agtctacggcttcagcccacaaacggcgtgggtctatcagccttaccgcgtggtggtgctgagct ttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggcccaagaagtccaccaatctggtgaagaac aagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaacaagaa gttctgctcatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgcctgctgcgcgaccac agaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttccggcggtgagcgtgatcacacccggca ccaatacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcagggcgtgaattgtaccgaggtgcccgtggcta tccacgccgatcagctgacccaacatggcgggtgtacagaccggctccaacgtcttccagaca agagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtcgacatcccaatcgg cgccggcatctgtgccttaccagacccagacaaactctcgagaagagcccggagcgtggcct cccagttctatcatcgctataccatgtccctgggcggcgagaaacagcgtggcctactctaacaatag
25	
30	
35	

5		catcgccatcccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccatgaccaag acatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgagcaacctgctgtccagta cggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatgccgtggagcaggataagaaca cacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttggcggct tcaattttccagatcctgctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcaggacctgtgtt caacaaggtgacctggccgatccggcttcatcaagcagtatggcgattgctggcgacatcg cagccaggacgtgatctgcgccagaagttaatggcctgacctgctgccaccctgctgacag atgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggcggcaccatcacatccgatggaccttc ggcgcaggagccgcccctccagatcccccttgccatgcagatggcctataggttcaacggcatcgg cgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgccatcgg caagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccttgggcaagctccagaatgtggtgaatc agaacgccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaactcggcgccatctctagc gtgctgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatgacccggctga tcaccggccggctccagagcctccagacatgtgacacagcagctgatcagggccggcggat cagggccagcggcaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctggccagcttaagaga gtggacttttggcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgtccccacacggcgtgtgtt ctgcacgtgacctacgtgcccggcaggagaagaattcaccacagcccctgccatctgccacga tggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactgggttgtagaca gcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaactgtgacgt ggatcatcggcatcgtgaacaataaccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctttaagga ggagctggataagtattcaagaatcacacctcccctgacgtggatctggcgacatcagcggcat caatgctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaagaatctga acgagagcctgatgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagatcaagtgccctggtac atctggctgggcttcatcgccggcctgatgccatcgtgatggtgacctcatgctgtgtatgac atcctgctgttcttgcctgaagggtgctgttagctgtggctcctgctgtaagttgacgaggatgactc tgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacacctaa
10		
15		
20	ID de SEC NO: 16 Secuencia proteica de WT S (cepa Delta) (desde el extremo N- terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWTFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLIVNNATNVVIKVCE FQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFL MDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQG FSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAA AYYVGYLQPRTFLLKYNENGTTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY AWNKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTN VYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDDFTGCVIAWN SNNLDSKVGGNYNRYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSKPC NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSEFLLHAPA TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQ FGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQV AVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSNVFQTRAGCL IGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSRRRRARSVASQSIAY TMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF AQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAIVSVLNDILSRDKVEAEVQIDRLITG RLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDF CGKGYHLMSPQSAHPGVVFLHVTYVPAQEKNFHTTAPAICHD GKAHFPREGVVFVSNNGTHWFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCD
25		
30		
35		

	VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISG INASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPW YIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDE DDSEPVLKGVKLHYT
5	ID de SEC NO: 17 Secuencia de ácido nucleico de WT S (cepa S-2P de Wuhan) (desde el extremo 5' al extremo 3')
10	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttataactaatgcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccatggcacaaagcgggttcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggatcatcaagggtgtgcgagttccagtttgt aatgatcccttctgggctgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggatgtagag tgtattctagcgccaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggacctggagggg caagcagggaatttcaagaacctgaggaggtcgtgttaagaatacgcaggctacttcaaactc actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccctggagccc ctgggtggatctgcctatcggcatcaacatcacccggtttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgcccggcgtgccgctactatgtgggctac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggtg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaaggcgatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccaaccgagtcctatcgtgcgcttcttaatacacaaacctgt gcccatttggcgaggtgttaacgcaacccgcttcgacgcgtgtacgcctggaatagggaagcgg atcagcaactgcgtggccgactatagcgtgtgtacaactccgcttcttcagcaccttaagtgtat ggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgtttaccaacgtctacgccgattcttctgtgatcag gggcgacgaggtgcgcagatcggcccgccagacaggcaagatgcagactacaattataa gctgccagacgatttcacggcgtgctgatcgctggaacagcaacaatctggattccaagtggg cggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggacatc tctacagaaatctaccaggccggcagcaccccttgaatggcgtggagggtttaaactgttatttccc actccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagcctaccgcgtgggtggtgct gagctttgagctgtgcacgccccagcaacagtgtgcggccccagaagtcaccaatctgggtga agaacaagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgtgaccgagtcacac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgcagataccacagacgccgtgcgcga cccacagaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttcggcggcgtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggccgtgtgtatcaggacgtgaattgaccgaggtgccc tggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacagcacgggtccaacgtcttc agacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatcca atcggcgccggcatctgtgcctcttaccagacccagacaaacttcccagaagagcccggagcgt ggcctcccagctctatcatcgcttataccatgtccctggggcggcagagaacagcgtggcctacttaac aatagcatcgccatccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccatga ccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgagcaacctgtgctc cagtacggcagcttttaccagctgaatagagccctgacaggcatcgcgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaattttccagatcctgctgatccatccaagccttcaagcggagctttatcgaggacc tgctgttcaacaaggtgacctggccgatccggcttcatcaagcagtatggcgattgctggggcg acatcgacggcaggacactgatctgcgccagaagttaatggcctgacctgtgtgccaccctgc tgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatgg accttcggcgagggagccgcctccagatcccccttggcatgcagatggcctatagggtcaacggc atcggcgtgaccagaatgtgtgtgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgcc atcggcaagatccaggacagcctgtccttacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtgg gaatcagaacgccaggccctgaataccctgggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatct ctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccggcggaggcagaggtgcagatcgaccg gctgatcacggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccg gagatcaggggccagcgcaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgtggccaggtcta agagagtggtgacttttgggcaagggtatcacctgatgtccttcctcagctgtccccacacggcgt
15	
20	
25	
30	
35	

5		gggttttctgcacgtgacctacgtgccccccaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggcccactttccaaggaggcggtgttcgtgtccaacggcaccactggttgt gacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtggatcatcggtcatcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtatttcaagaatcacacctcccctgacgtggatctggcgacatcag cggcatcaatgctccgtgggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagatcatcaagtggccc tggatcatctggctgggcttcacgcccggcctgatcgccatcgatggtgacctcatgctgtgctg tatgacatcctgctgttcttgcctgaaggcgctgctgtagctgtggctcctgctgtaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaaggcgctgaagctgcattacacctaa
10	ID de SEC NO: 18 Secuencia proteica de WT S (cepa S-2P de Wuhan) (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C- terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDL CFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLDDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSN QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSNNISIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNISAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDPPPEAEVQIDRLI TGRQLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSEFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYQIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVCLKGVKLHYT
30	ID de SEC NO: 19 Secuencia de ácido nucleico de WT S (cepa Delta S-2P) (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgcgaactcgactcag ctgccacctgcttataactaatgcttcaccagaggcggtgactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacagatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgcatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcggttcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgact tcgctctatcgagaagagcaacatcatcagaggctggatctttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggtcatcaagggtgtgcgagttcagttttgt aatgatcccttctggacgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcggagtgattc tagcgccaacaactgcacattgagtacgtgagccagccttctgatggacctggaggggaagca gggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaatctactctaa gcacacccccatcaacctggtgcgcgacctgcctcagggttcagcgccctggagcccctggtgg atctgcctatcggtcatcaacatccccggttcagacactgctggccctgcacagaagctacctgac accggcgactcctctagcggatggaccgcgctgcccctactatgtgggctacctccagc
35		

5 10 15 20 25 30		cccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggtgcccctg gacccctgagcgagacaaaagtgtactgaagtccttaccgtggagaagggcatctatcagaca tccaatttcaggggtgcagccaaccgagctctatcgctgcttcttaatatcacaacctgtgccattt ggcgaggtgttaacgcaacccgcttccagcgtgtacgcctggaataggaagcggtatcagca actgctggccgactatagcgtgctgtacaactccgcttctcagcaccttaagtgtatggcgtgt ccccacaaaagtgaatgacctgtgtttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcaggggcca cgaggtgctggcagatcgccccggccagacaggaagatcgagactacaattataagctgcca gacgatttcaccggctgctgtatcgctggaaacagcaacaatctggattccaaagtggcgga ctacaattatcggtaccggctgttagaaagagcaatctgaagccctcgagaggacatctctaca gaaatctaccaggccggcagcaagccttgcaatggcgtggagggtttaactgttattcccactcc agtctacggcttcagcccaaacggcgtgggtatcagccttaccgctggtggtgctgagct ttgagctgctgcacgccccagcaacagtgctgcccccaagaagtccaccaatctggtgaagaac aagtgcgtgaactcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagccaacaagaa gttctgctccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgctgctgacgacccac agaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttccggcggtgagcgtgatcacaccggca ccaatacaagcaaccaggtggcctgctgtatcagggcggtgaattgtaccgaggtgcccgtggcta tccacgccgatcagctgaccccaacatggcggtgtacagcacggctccaacgtcttccagaca agagccggatgcctgatcgagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgacatcccaatcgg cgccggcatctgtgcttaccagaccagacaaactctgcagaagagccggagcgtggcct cccagctatcatcgctataccatgtccctggcgccgagaaacagcgtggcctactctaacaatag catcgccatccaacaaactcacaatctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccatgaccaag acatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgacgcaacctgctgctcagta cggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataagaaca cacaggaggtgtcggcaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttggcggt tcaattttccagatcctgctgatccatccaagccttcaagcggagcttatcgaggacctgctgtt caacaaggtgacctggccgatcgccggtcatcaagcagtatggcgattgctggcgacatcg cagccaggacctgatctgcccagaagttaatggcctgaccgtgctgcccacctgctgacag atgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatggaccttc ggcgagggagccgcccagatccccttggcatgagatggcctataggtcaacggcatcgg cgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgccatcgg caagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccagaatgtggtgaatc agaacgcccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaactcggcgccatcttagc gtgctgaatgacatcctgagccggctggacccgcccaggagcagaggtgacatcgaccggctg atcaccggccggctccagagcctccagacatgtgacacagcagctgatcagggccgcccgaga tcagggccagcgcaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccaagttaagag agtggacttttggcaagggctatcacctgatgtccttcctcagctgccccacacggcgtggtgt ttctgcacgtgacctacgtgccccccaggagaagaactcaccacagcccctgccatctgccacg atggcaaggcccactttccaaggaggcggtgttcgtgtccaacggcaccactggttgtgacac agcgcaatttctacagccccagatcatcaccacagacaacaccttctgagcggcaactgtgacg tggctatcgccatcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagcttaagga ggagctggataagttattcaagaatcacacctcccctgacgtggatctggcgacatcagcggcat caatgctcctggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaagaatctga acgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagatcaagtgccctggtac atctggctgggcttcatcgccggcctgatcgccatcgtgatggtagcatcatgctgctgtatgac atcctgctgttcttctgaagggtgctgtagctgtggctcctgctgtaagtttgacgaggatgactc tgaacctgtgctgaaggcgctgaagctgcattacacctaa
35	ID de SEC NO: 20 Secuencia proteica de WT S (cepa Delta S-2P) (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLNIVNATNVVIKVCE FQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFL MDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQG FSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAGAA

5	terminal)	AYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY AwnRKrisNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTN VYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN SNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSKPC NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSEFLLHAPA TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQ FGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSIVTGTNTSNQV AVL YQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCL IGAEHVNNSEYCDIPIGAGICASYQTQTNRRRRARSVASQSIAY TMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF AQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDPPPEAEVQIDRLITGR LQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFC GKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTVYVPAQEKNTTAPAICHDG KAHFPREGVVFVSNGETHWFTVQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDV VIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGI NASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWY IWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDED DSEPV LKGVKLHYT
20	ID de SEC NO: 21 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg- RBD) para la cepa Delta (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgcgaactcggactcag ctgccacctgcttataactaatagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctgggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaagcgggttcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgtact tcgctctatcgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccacaacgtggtcatcaagggtgtgcgagttccagttttgt aatgatcccttctgagctgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcggagtgattc tagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggactcggaggggaagca gggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaatctactctaa gcacacccccatcaacctggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccttgagccctggtgg atctgcctatcggcatcaacatcacccgggttcagacactgctggcctgcacagaagctacctgac accggcgactcctctagcggatggaccgcggcgctgccctactatgtgggtacctccagc cccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggtggtgcgcctg gacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtccttaccgtggagaagggtcatctatcagaca tccaatttcaggggtgcagccagccgaggcgatcgtgcgttctgaaatcacaacctgtgccat ttggcgaggtgttcgaggcaaccgcttcgacgcgtgtacgcctggaataggaagcggatcagc aactgcgtggcgactatagcgtgctgtacaactccgccttctcagcaccttaagtgtatggcgt gtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgcgattcttctgtatcagggcg acgaggtgcgcagatcgccccggccagacaggaagatcgagactacaattataagctgcc agacgatttcaccggctgcgtgatgcctggaacagcaacaatctggattccaaagtggcgggca actacaattatcggtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagaggacatctctac agaaatctaccaggccggcagcaagccttgcaatggcgtggagggcttaactgtatttccactc cagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggtatcagccttaccgcgtgggtggtgctgagc tttagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggccccagaagtcaccaatctggtgaagaa caagtgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaaga agttctctccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcgacca cagaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttccggcggtgagcgtgatcacaccggc accaatacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcagggcgtgaattgtaccgaggtgcccggtggt
35		

5		atccacgccgatcagctgacccaacatggcggtgtacagcaccggctccaacgtcttcagac aagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgacatcccaatcg gcgccggcatctgtgctcttaccagaccagacaaactctcgagaagagcccgagcgtggc ctcccagctatcatcgctataccatgtccctggcgccgagaacagcgtggcctactctaacaat agcatcgccatcccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatgacca agacatctgtggactgcacaaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgagcaacctgtgctccag tacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacagggcatcgccgtggagcaggataagaa cacacaggaggtgttcgcccagggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttggcg gcttcaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcaggacctgt gttcaacaaggtagacctggccgatgccggctcatcaagcagtatggcgattgctgggcgacat cgagccaggggacctgatctgccccagaagttaattggcctgacctgtgctccacctgtgac agatgagatgatcgacagtagacaagcgcctgtggccggcaccatcacatccggatggacct tcggcgaggagccgcccctccagatcccccttgccatgcagatggcctataggttaacggcatcg gcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgccatcg gcaagatccaggacagcctgtctctacagccagcgccctgggcaagctccagaatgtggtgaat cagaacgccaggccctgaataccctggtagagcagctgagcagcaacttcggcgccatctctag cgtgctgaatgacatcctgagccggctggacaagggtggaggcagaggtgcagatcgaccggctg atcaccggcgggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcagggccgcccaga tcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgtgctggccagctaaagag agtggacttttggcaagggtatcacctgatgtccttcctcagctgccccacacggcgtggtgt ttctgcacgtgacctagctgcccggcaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctgccag atggcaaggcccactttccaaggagggtgtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgtgacac agcgcaatttctacagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggaactgtgacg tggcatcgccatcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagcttaagga ggagctggataagattttcaagaatcacacctcccctgacgtggatctggcgacatcagcggcat caatgcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgcctgaacgaggtggctaagaatctga acgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagatgagcagtagatcaagtgccctggtag atctggctgggcttcatcgccggcctgatcgccatcgtgatggtagcatcatgctgtgtgatgac atcctgctgttcttgctgaagggtgctgtagctgtggctcctgctgaagtttgacgaggatgactc tgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacacctaa
10		
15		
20		
25	ID de SEC NO: 22 Secuencia proteica de S-(deg-RBD) para la cepa Delta (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C- terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLNATNVVIVKCE FQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPF MDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQG FSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAGAA AYYVGYLQPRFTLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKGIYQTSNFRVQPAEIVRFPQITNLCPFGEVQATRFASV YAWNKRKISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPKLNLCFT NVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLDDFTGCVIAW NSNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFRDISTEIYQAGSKP CNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAP ATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQ QFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQ VAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGC LIGAEHVNSYECDIPIGAGICASYQTQTSNRRRARSVASQSI YTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTSTVDCT MYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF AQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFNGLTVLPPLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN
30		
35		

5		AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVEAEVQIDRLITG RLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDF CGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSNGTHWFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDISG INASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPW YIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDE DDSEPVLKGVKLHYT
10	ID de SEC NO: 23 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg- RBD) para la cepa S- 2P de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3').	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttatactaataagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcgggttcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaagacacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccacaacgtggtcatcaagggtgtgcgagttccagttttag aatgatcccttctgggctgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggagtttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgtatggactggagggg caagcagggcaatttaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaaatct actctaagcacacccccatcaacctggtgctgcgacctgcctcagggcttcagcgcctggagccc ctggtggatctgcctatcggcatcaacatcacccggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcactcctctagcggatggaccgcccggcgtgccgctactatgtgggctac ctccagccccggacttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaaggggcatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccagccgagggcgtgctgcgttctgaaatcacaaactg tgccctttggcgagggtgttcgaggaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcg gatcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgctcttcagcacctttaagtgt atggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgtttaccaacgtctacgcgattcttctgtatca ggggcgacgagggtgcgccagatgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattata agctgccagacgatttcaccggctgctgctgacgctggaacagcaacaatctggattccaaagtgg gcggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggacat ctctacagaaatctaccaggccggcagcacccttgcaatggcgtggagggctttaactgttattcc cactccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgcgtgggtggtgc tgagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgctgcggcccaagaagtcaccaatctggtga agaacaagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcga cccacagacctggagatctggacatcacaccctgctcttcggcggcggtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggccgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcccg tggtatccacgccgatcagctgacccaacatggcgggtgtacagaccggctccaacgtcttc agacaagagccggatgctgacggagcagagcacgtgaacaattctatgagtcgacatcca atcggcgcggcatctgtgctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccggagcgt ggcctcccagctatcatcgctataccatgtccctgggcgccgagaacagcgtggcctactctaac aatagcatcgccatccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatga ccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgagcaacctgtgctc cagtacggcagctttttagccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcaggaggc tgctgttcaacaaggtagacctggccgatgccggcttcatcaagcagtatggcgattgctggggc acatcgagccaggacgtgatcgcgccagaagtttaaggcctgaccgtgctgccaccctgc tgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgcctgctggccggcaccatcacatccgatgg accttcggcgaggagccgcctccagatcccccttgccatgagatggcctatagggttaacggc atcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgcc atcggaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgcctgggcaagctccaggatgtggt gaatcagaacgccaggccctgaataccctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgcctatct
15		
20		
25		
30		
35		

5		ctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccgcccaggcagaggtgcagatcgaccg gctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgccc gagatcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggcccagctta agagagtggacttttgggcaagggtatcacctgatgtccttcctcagctgccccacagggcgt gggttttctgcacgtgacctacgtgcccggccaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgt gacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtggctatcggtatcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtattcaagaatcacacctcccctgacgtggatctgggcgacatcag cggcatcaatgctcctggtggaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtacatcaagtgggccc tggatcatctggctgggttcatcgccggcctgatgccatcgtgatggtgacctatgctgtgctg tatgacatcctgctgttcttgcctgaagggtgctgtgagctgtggcctcgtgctgaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacacctaa
10	ID de SEC NO: 24 Secuencia proteica de S-(deg-RBD) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C- terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPAEAIVRFPQITNLCPFGEVFQATRF ASVYAWNRRKRISNCVADYSVLYNASFSSTFKCYGVSPTKLND LCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDDFTGC VIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSV DCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFN KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPPEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSFPPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYQIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLLKGVKLHYT
15		
20		
25		
30	ID de SEC NO: 25 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg- RBD) para la cepa Delta S-2P (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtcctcacagtgcgtcaatctgcgaactcggactcag ctgccactgcttatactaataagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcgggttcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgtact tcgctctatcgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggatcatcaagggtgtgcgagttcagttttgt aatgatcccttctggacgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcggagtgattc tagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctcctgatggacctggagggaagca
35		

5		ggggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgtttaagaatatcgacggctacttcaaaatctactctaa gcacacccccatcaacctggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgccttgagccctggtgg atctgcctatcggcatcaacatcacccggtttcagacactgctggccctgcacagaagctacgtgac acccggcgactcctctagcggatggaccgcccgcgtgccgctactatgtgggctacctccagc cccggaaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttgccctg gacccctgagcgagacaaagtgtacactgaagtcctttaccgtggagaaggcgatctatcagaca tccaatttcagggtgcagccagccgagggcgatcgtgcgcttctgaaatcacaacctgtgccat ttggcgaggtgttcgaggcaaccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcggtacgc aactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgctctttcagcacctttaaagtgtatggcgt gtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttcgtgatcagggggcg acgaggtgcgccagatcgccccggccagacaggcaagatcgcagactacaattataagctgcc agacgatttcaccggctgcgtgatcgcttggaacagcaacaatctggattccaaagtggcgggca actacaattatcggtaccggctgtttagaaagagcaatctgaagcccttcgagaggggacatctctac 10 agaaatctaccaggccggcagcaagccttgcaatggcgtggagggctttaaactgttatttccactc cagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgcgtggtggtgctgagc tttgagctgctgcacgccccagcaacagtgctgcggccccaaagtcaccaatctggtgaagaa caagtgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggcacaggcgctgctgaccgagtcacaaga agttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcgaccca cagaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttccggcggtgagcgtgatcacaccggc 15 accaatacaagcaaccaggtggccgtgctgtatcagggcgtaattgtaccgaggtgccgtggct atccacgccgatcagctgacccaacatggcggtgtacagcaccggctccaactcttccagac aagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattctatgagtcgacatcccaatcg gcgccggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctcgagaagagcccgagcgtggc ctccagctctatcatcgctataacatgtccctggcgccgagaacagcgtggcctactctaacaat agcatcgccatcccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatgacca agacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgagcaacctgctgctccag 20 tacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataagaa cacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttggcg gcttcaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcaggacctgct gttcaacaaggtgacctggccgatgcggccttcatcaagcagtatggcgattgctggcgacat cgagccaggggacctgatctgcgccagaagttaattggcctgaccgtgctgccacccctgctgac agatgagatgatcgacagtagacaagcgcctgctggccggcaccatcacatccgatggacct tcggcgcaggagccgcccctccagatcccctttgccatgcagatggcctataggttaacggcatcg gctgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgccatcg 25 gcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccttgggcaagctccagaatgtggtgaat cagaacgcccaggccctgaataacctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatctctag cgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccgcccggaggcagaggtgagatcgaccggct gatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcagggccgcccag atcagggccagcgcgaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccaagtctaaga gagtggaacttttggcaagggtatcacctgatgtccttcctcagctgccccacacggcggtggtg 30 tttctgcacgtgacctacgtgccgcccaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctgccac gatggcaaggcccactttccaagggagggcggtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgtgaca cagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttctgtagcggaactgtgac gtggtcatcggtcatcgtgaacaataaccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctttaagg aggagctggataagtatttcaagaatcacacctcccctgacgtggatctgggcgacatcagcgga tcaatgcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaagaatctg aacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagatcaagtggccctggta catctggctgggcttcacgcggcctgatcgccatcgtgatggtgacctatgctgtgctgtatga catcctgctgttcttgcctgaagggctgctgtagctgtggctcctgctgtaagtttgacgaggatgact 35 ctgaacctgtgctgaaggcgtaagctgcattacaccta
35	ID de SEC NO: 26 Secuencia proteica	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFWHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN

5	de S-(deg-RBD) para la cepa Delta S-2P (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C-terminal)	DGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLD SKTQSL LIVNNATNVVIKVCE FQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFL MDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQG FSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGWTAGAA AYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKGIYQTSNFRVQPAEAIVRFPQITNLCPFGEV FQATRFASV YAWNRRKISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSPTKLNLCFT NVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGCVIAW NSNNLDSKVG GNYNYRYRLFRKSNLKP FERDISTEYIYQAGSKP CNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAP ATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQ QFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQ VAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGC LIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQ TNSRRRARSVASQSIIA YTMSLGAENSVAYSNN SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTEC SNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF AQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTD EMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLD PP EAEVQIDRLITGR LQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFC GKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICH DG KAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDV VIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGI NASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWY IWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCC SCLKGCCSCGSCCKFDED DSEPVLKGVKLHYT
20	ID de SEC NO: 27 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-S2) para la cepa Delta (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgcgaactcggactcag ctgccactgcttatactaataagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaaggtgtttagaagctcc gtgctgcacttacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcgggttcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgtact tcgcctctatcgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtgggtcatcaaggtgtgctgaggttccagtttgt aatgatcccttctggacgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggaggtccggaggtgtattc tagcgccaacaactgcacattgagtacgtgagccagccttctgatggacttgaggaggcaagca gggcaatttcaagaacctgagggaggtcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaatctactctaa gcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggttcagcgccttgagccctgggtgg atctgcctatcggcacatcaacatcacccggtttcagacactgctggccctgcacagaagctacctgac acccggcgactcctctagcggatggaccgccggcgctgccgctactatgtgggtacctccagc cccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttgccctg gacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaagggcatctatcagaca tccaatttcagggtgcagccaaccgagttctatcgctgcgtttcctaataatcacaaacctgtgccattt ggcgaggtgttcaacgcaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcggatcagca actgcgtggccgactatagcgtgtgtacaactccgcctctttcagcaccttaagtgtatggcgtgt ccccacaaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccattcttctgtatcaggggcga cgaggtgcgcagatcgccccggccagacaggaagatcgagactacaattataagctgcca gacgatttcaccggctgcgtgatcgctggaacagcaacaatctggattccaagtgggcgga ctacaattatcggtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagaggacatctctaca gaaatctaccagccggcagcaagccttgcaatggcgtggagggtttaactgtatttccactcc agtctacggcttccagccacaaacggcgtgggtatcagccttaccgcgtggtggtgctgagct ttgagctgctgcacgccccagcaacagtggtgcggcccaagaagtcaccaatctggtgaagaac

5		aagtgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagccaacaagaa gttcttgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcgacccac agacctggagatcctggacatcacacctgctcttcggcggcgtgagcgtgatcacacccggca ccaatacaagcaaccaggtggcctgctgtatcagggcgtgaattgtaccgaggtgccctggcta tccacgccgatcagctgacccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttcagaca agagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtcgacatcccaatcgg cgccggcatctgtgcctcttaccagacccagacaaaactctcgagaagagcccggagcgtggcct cccagtctatcatcgctatacatgtccctggggcggcagaaacagcgtggcctactctcagaatag catcgccatcccaaccagttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatgaccaag acatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgacgaacctgctgtccagta cggcagctttgtacccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataagaaca cacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttggcggct tccaattttccagatcctgctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcaggacctgctgtt caacaaggtgacctggccgatcgccggttcatcaagcagtatggcgattgctggcgacatcg cagccagggacctgatctcgcccagaagttaattggcctgacctgctgccacccctgctgacag atgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatggaccttc ggcgaggagccgcccctccagatcccccttgccatgcagatggcctataggttaacggcatcgg cgtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaacctcgccatcgg caagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccagaatgtggtgaatc agaacgccaggccctgaataacctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatctctagc gtgctgaatgacatcctgagccggctggacaaggtggaggcagaggtgcagatcgaccggctga tcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggccgcccagat caggggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccaagtctaagaga gtggacttttggcaagggctatcacctgatgtccttccctcagctgtccccacagggcgtggtgtt ctgcagtgacctacgtgcccggcaggagaagcagttcaccacagcccctgcccctgcccacga tggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttctgtgtccaggggcaccactggtttgtgacaca gcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaactgtgacgt ggatcatcgcatcgtgcagaataaccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctttaagga ggagctggataagtatttcaagcaacacacctcccctgacgtggatctgggcgacatcagcggcat ccaagcctccgtgggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaagaatctgc aggagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagatcaagtgccctggtac atctggctgggcttcatcgccgctgatcgccatcgtgatgggtaccatcatgctgtgtgtatgac atcctgctgttctgctgaagggtgctgttagctgtggctcctgctgaagtttgacgaggatgactc tgaacctgtgctgaagggcgtgaagctgcattacacctaa
10		
15		
20		
25	ID de SEC NO: 28 Secuencia proteica de S-(deg-S2) para la cepa Delta (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C- terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDLSTQSLIVNNATNVVIKVCE FQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPF MDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPG FSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAGAA AYYVGYLQPRTFLLKYNGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY AWNKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNLDLCTN VYADSFVIRGDEVQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN SNNLDSKVGGNYNRYRFLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSKPC NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSEFLLHAPA TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQ FGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQV AVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCL IGAHEVNNSYECDIPIGAGICASYQTQNSRRRRARSVASQSIAY TMSLGAENSVAYSQNSIAIPTQFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECNLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF
30		
35		

5		AQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVEAEVQIDRLITG RLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDF CGKGYHLMSEFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKQFTTAPAICHD GKAHFPREGVFVSQGTHWFTVQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCD VVIGIVQNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKQHTSPDVDLGDISG IQASVVNIQKEIDRLNEVAKNLQESLIDLQELGKYEQYIKWPW YIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCSLKGCCSCGSCCKFDE DDSEPVLKGVKLHYT
10	ID de SEC NO: 29 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg- S2) para Wuhan S- 2P (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttcctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttatactaataagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaactgacgtggttcacgccatccac gtgagcggcaccatggcacaaagcgggttcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgtact tcgcctctaccgagaaggaacaatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaactggtcatcaagggtgtgcgagttccagtttgt aatgatcccttctgggctgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggagtttagag tgtattctagcgcaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggactggagggg caagcagggaattcaagaacctgaggaggtcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaaatct actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggttcagcgccttggagccc ctgggtggatctgcctatcgcatcaacatcacccggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactcctctagcggatggaccgcccggcgtgccgctactatgtgggctac ctccagccccgaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggacccccctgagcgagacaaggtgtacctgaagtcctttaccgtggagaagggcatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccaaccgagctatcgtgcgcttctaatatcacaacctgt gcccatttggcgaggtgttaacgcaaccgcttcgccagcgtgtacgcctggaaatgaagcgg atcagcaactgcgtggcgactatagcgtgtgtacaactccgccttcttcagcaccttaagtctat ggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcag gggcgcgagaggtgcgccagatcggccggccagacaggaagatcgagactacaattataa gctgccagacgatttcaccggctgcgtgatcgcctggaacagcaacaatctggattcgaagtggg cggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggacatc tctacagaaatctaccaggccggcagcaccccttgcaatggcgtggagggtcttaactgttattccc actccagtcctacggcttcagcccaaaacggcgtgggctatcagccttaccgctggtggtgct gagctttgagctgtgcacgccccagcaacagtggtgcggcccaagaagtcaccaatctggtga agaacaagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgtgaccgagtcacaac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcga cccacagaccctggagatcctggacatcacaccctgtctttcggcggcgtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggccgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgccg tggctatccacgccgatcagctgaccccaacatggcgggtgtacgacccggctccaacgtcttc agacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattctatgagtcgacatccca atcggcgccggcatctgtgcctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccgagcgt ggcctcccagttctatcatgcctatacatgtccctgggcggcagaaacagcgtggcctactctcag aatagcatcgccatcccaaccaggttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccatga ccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgacgaacctgtgctc cagtacggcagcttttaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttccaatttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcaggac ctgctgttcaacaaggtgacctggccgatgccggcttcatcaagcagtatggcgattgcctgggc gacatcgagccaggacctgatctgcgccagaagtttaaggcctgaccgtgctgccacctg ctgacagatgagatgatcgacagttacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatg
15		
20		
25		
30		
35		

5		gaccttcggcgaggagccgcctccagatcccccttgccatgcagatggcctataggttaacgg catcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgc catcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgcctgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaacgccaggccctgaataccctgggaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc tctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccgcccggaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcaggggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccagctc aagagagtggacttttgggcaagggtatcacctgatgtcctccctcagctgccccacacggcg tggtgtttctgcagtgacctacgtgcccggcaggagaagcagttcaccacagcccctgccatc gccacgatggcaaggcccactttccaaggggaggcgtgttcgtgtccaggggcaccactgggtt gtgacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaa ctgtgacgtggatcagggcatcgtgcagaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacag ctttaaggaggagctggataagtatttcaagcaacacacccctccctgacgtggatctggcgacatc agcggcatccaagcctccgtgggaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggcta agaatctgcaggagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtacatcaagtgg ccctggtacatctggctgggcttcacgcggcctgatcgccatcgtgatggtagcatcatgctgtg ctgtatgacatcctgctgttctgcctgaagggtgctgtgtagctgtggctcctgctgtaagtttgacga ggatgactctgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacacctaa
15	ID de SEC NO: 30 Secuencia proteica de S-(deg-S2) para Wuhan S-2P (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C- terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIRGWIFGTTLDSTQSLNIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKYENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNRRKRISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDL CFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSN QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSQNSIAIPTQFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVL PPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLPPEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSPQSPHGVVFLHVTYVPAQEKQFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSQGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVQNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKQHTSPDVDLGD ISGIQASVVNIQKEIDRLNEVAKNLQESLIDLQELGKYEYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPV LKGVKLHYT
35	ID de SEC NO: 31 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg- S2) para la cepa	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtcctcacagtgcgtcaatctcggaactcgactcag ctgccacgtgcttatactaataagcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaactgacctgggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcgggttcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact

Delta S-2P (desde el extremo 5' hasta el extremo 3').	tcgcctctatcgagaagagcaacatcatcagaggctggatctttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcggaacaatgccaccaacgtggatcatcaagggtgctgaggttccagtttgt aatgatcccttctggactgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcggagtgattc tagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggacctggaggggaagca gggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaatctactctaa gcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggttcagcgccctggagccctgggtgg atctgcctatcgcatcaacatcacccgggttcagacactgctggccctgcacagaagctacctgac acccggcgactcctctagcggtggaccgcgcgctgccctactatgtgggtacctccagc cccgaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttgccctg gacccctgagcgagacaaagtgtacactgaagtccttaccgtggagaaggcgcatctatcagaca tccaatttcaggggtgcagccaaccgagtcctatcgctgcttctctaatatcacaacctgtgccattt ggcgaggtgttcaacgcaacccgcttcgacagcgtgtacgcctggaatagggaagcggtacagca actgctggccgactatagcgtgtgtacaactccgcttcttcagcacctttaaagtgtatggcgtgt ccccacaaaagctgaatgacctgtgtttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcaggggca cgaggtgctgcgcatcgccccggccagacaggaagatcgagactacaattataagctgcca gacgatttaccggctgctgatcgctggaaacagcaacaatctggattccaagtggcgggcaa ctacaattatcggtaccggctgtttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggaatctctaca gaaatctaccaggccggcagcaagccttgaatggcgtggagggctttaaactgtatttccactcc agtcctacggcttcagcccacaaacggcggtgggtatcagccttaccgctgggtggtgctgagct ttgagctgctgcacgccccagcaacagtgctgcggcccaagaagtcaccaatctgggtgaagaac aagtgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaagaagaa gttctgcatcttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgctgcgacccac agaccctggagatcctggacatcacaccctgcttcttcggcggtgagcgtgatcacaccggca ccaatacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcagggcggtgaattgtaccgaggtgcccgtggcta tccacgccgatcagctgacccaacatggcggtgtacagcaccggctccaacgtcttcagaca agagccggatgcctgatcgagcagagcacgtgaacaattctatgagtgccatcccaatcgg cgccggcatctgtgccttaccagacccagacaaaactctgcagaagagcccggagcgtggcct cccagctctatcatcgctataccatgtccctggcgccgagaacagcgtggcctactctcagaatag catcgccatccaaccagttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatgaccaag acatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgacgaacctgctgtccagta cggcagctttgtacccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataagaaca cacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttggcggt tccaattttccagatcctgctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcaggacactgctgt caacaaggtgacctggccgatccgggttcacaaagcagtatggcgattgctggcgacatcg cagccaggacctgatctgcgccagaagttaattggcctgaccgtgctgccaccctgctgacag atgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatggaccttc ggcgagggagccgcccctccagatccccttggcatgagatggcctataggttcaacggcatcgg cgtgacccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgccatcgg caagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccagaatgtggtgaatc agaacgcccagggcctgaataacctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatcttagc gtgctgaatgacatcctgagccggctggaacggcgaggagcagaggtgagatcgaccggctg atcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcagggccgcccagaga tcagggccagcgcaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgtgctggccagcttaagag agtggacttttggcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgccccacacggcggtgtgt ttctgcacgtgacctacgtgcccggcaggaagcagttcaccacagcccctgcatctgccag atggcaaggcccactttccaaggagggtgtgttcgtgtccaggggcaccactgggtgtgacac agcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggaactgtgacg tggtcatcgccatcgtgcagaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctttaaagga ggagctggataagtttcaagcaacacacctcccctgacgtggatctggcgacatcagcggcat ccaagcctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaagaatctgc aggagagcctgatgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagatcaagtggcctggtac atctggctgggcttcatcgccggcctgatcgccatcgtgatgggtgacctcatgctgtgtatgac
---	---

	atcctgctgttcttgcctgaagggctgctgtagctgtggctcctgctgtaagtttgacgaggatgactc tgaacctgtgctgaagggcgtgaagctgcattacacctaa
5	ID de SEC NO: 32 Secuencia proteica de S-(deg-S2) para la cepa Delta S-2P (desde el extremo N- terminal hasta el extremo C-terminal)
10	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASIEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLNINATNVVIKVCE FQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFL MDLEGKQGNFKNLREFVFNIDGYFKIYSKHTPINLVRLDPQG FSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAGAA AYYVGYLQPRTEFLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSF TVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVY AWNKRKISNCVADYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTN VYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWN SNNLDSKVGGNYNRYRFLFRKSNLKPFERDISTEYQAGSKPC NGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPA TVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQ FGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQV AVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGNSNVFQTRAGCL IGAELVNNSEYCDIPGAGICASYQTQTNRRRRARSVASQSIAY TMSLGAENSVAYSQNSIAIPTQFTISVTTEILPVSMTKTSVDCT MYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF AQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT 15
20	LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLCAQKFNGLTVPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDPPPEAEVQIDRLITGR LQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFC GKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTVPAQEKQFTTAPAICHG KAHFPREGVVFVSQGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDV VIGIVQNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKQHTSPDVLGDISGI QASVVNIQKEIDRLNEVAKNLQESLIDLQELGKYEYIKWPWY IWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDED DSEPVLLKGVKLHYT
25	ID de SEC NO: 33 Secuencia de ácido nucleico de S-(S2- 1194) para la cepa S- 2P de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3')
30	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttataactaatgctcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgtagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaactgacctggctccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaagcgggttcgacaatcccgctgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaagacacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaactgggtcatcaagggtgtgcgagttccagtttgt aatgatcccttctgggcgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcaggatttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctctgatggactggaggg caagcagggcaatttcaagaactgagggagttcgtgtttaagaatatcgacggctacttcaaaatct actctaagcacacccccatcaactgggtgcgacgtgcctcagggcttcagcgccctggagccc ctgggtggatctgcctatcgcatcaacatcacccggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactccttagcggtggaccgcccgcgtgccgctactatgtgggctac ctccagccccggacttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtgattg cgccctggacccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaaggcgatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccaaccgagtgctatcgtgcgctttcctaataatcacaacctgt gcccattggcgaggtgttaacgcaaccgcttcgccagcgtgtacgctggaataggaagcgg atcagcaactgcgtggccgactatagcgtgtgtacaactccgctcttcagcacctttaagtctat ggcgtgtcccccacaaagctgaatgacgtgtgtttaccaacgtctacgccgattcttctgtatcag 35
35	ggcgagcaggtgcgccagatgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattataa gctgccagacgatttcacggcgtgctgatcgctggaacagcaacaatctggattccaagtggg

5		cggcaactacaattatctgtaccggctgtttagaagagcaatctgaagcccttcgagagggacatc tctacagaaatctaccagggcggcagcacccttgcaatggcgtggagggctttaactgttatttccc actccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgctgggtggtgct gagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggccccaagaagtccaccaatctgggtga agaacaagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtgcaac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgca cccacagaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttcggcggtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcccg tggctatccacgccgatcagctgacccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttcc agacaagagccggatgcctgatcggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgccagatccca atcggcgccggcatctgtgctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccgagcgt ggcctcccagctatcatcgctataccatgtccctgggcgccgagaacagcgtggcctactctcag aatagcatcgccatccaaccagttcacaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatga ccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgatttaccgagtgagcaacctgtgctc cagtacggcagcttttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggttccaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggac ctgctgttcaacaaggtgacccctggcgatgcgggttcatcaagcagtatggcgattgctgggc gacatcgagccaggagcctgatctgcgccagaagtttaattggcctgaccgtgctgccaccctg ctgacagatgagatgatcgacagtagacaaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatg gaccttcggcgagcagccgcctccagatccccttggcatgagatggcctataggttaacgg catcgcgctgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgccaatcagtttaactccgc catcggaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaacgcccaggccctgaataccctgggaagcagctgagcagcaacttcggcgccatc tctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccgcccggagcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacatgtgacacagcagctgatcagggccgc cgagatcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccaagtct aagagagtggacttttggcaagggtatcacctgatgtcctccctcagctgtccccacacggcg tgggtttctgcacgtgacctacgtgcccggcaggagaagcagttcaccacagcccctgccatct gccacgatggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaggggcaccactgggtt gtgacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaa ctgtgacgtggatcatcgccatcgtgcagaataaccgtgtatgatccactccagcccagctggacag ctttaaggaggagctggataagtatttcaagcaacacacccctccctgacgtggatctggcgacatc agcggcatccaagcctccgtgggaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggcta agaatctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagatcaagtgg ccctggtacatctggctgggcttcacgcccggcctgatcgccatcgtgatggtgacctatcatgctgtg ctgtatgacatcctgctgttctgctgaagggtgctgtgtagctgtggctcctgctgaagtttgacga ggatgactctgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacacctaa
10		
15		
20		
25		
30	ID de SEC NO: 34 Secuencia proteica de S-(S2-1194) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C- terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDL CFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSEFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSN
35		

5	QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSQNSIAIPTQFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPPEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSPQSAHPGVVFLHVTYVPAQEKQFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSQGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVQNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKQHTSPDVLGD ISGIQASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVCLKGVKLHYT
10	
15	ID de SEC NO: 35 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg- RBD-801) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo 5' hasta el extremo 3').
20	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtcctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttataactaatgcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacagatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggctccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaagcgggtcgacaatcccgtgctgcctttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggatcatcaagggtgtgaggttccagtttgt aatgatcccttctggcgctgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcagagtttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagccttctgatggactggagggg caagcagggcaatttcaagaacctgagggaggtcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaaatct actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgcctggagccc ctgggtggatctgcctatcggcatcaacatcacccgggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactccttagcggatggaccgcccggcgtgccgctactatgtgggctac ctccagccccggacttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggtgattg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtactgaagtccttaccgtggagaaggcgatcta tcagacatccaatttcaggggtgagccagccgagggcgatcgtgcgttctgaaatcacaacactg tgccatttggcgaggtgttcgaggaacccgcttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcg gatcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgcttcttcagcacctttaagtgt atggcgtgtcccccaaaagtgaatgacctgtgtcttaccacagctacgcgattcttctgtagta ggggcgacgaggtgcgcagatgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattata agctgccagacgatttcaccggctgcgtgatcgctggaacagcaacaatctggattccaaagtgg gcggaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagagggacat ctctacagaaatctaccaggccggcagcacccttgcaatggcgtggagggcttactgttattcc cactccagtctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgctgggtgtgc tgagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtggtgcggccccaaagaagtcaccaatctggtga agaacaagtgcgtgaacttcaacttcaacggcctgaccggcacaggcgtgtgaccgaggtccaac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcga cccacagacctggagatctggacatcacaccctgctcttcggcggcggtgagcgtgatcacacc cggcaccaataacaagcaaccaggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgcccg tggtctccacgccgatcagtgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttc agacaagagccggatgctgatcggagcagagcacgtgaacaattctatgagtcgacatcca atcggcggccggcatctgtgctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccgagcgt ggcctcccagctctatcatcgctataccatgtccctgggcggcgagaacagcgtggcctacttaac aatagcatcgcatccaaccaacttcaaatctctgtgaccacagagatcctgccgtgtccatga ccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgatttaccgagtgagcaacctgtgctc cagtacggcagcttttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg
25	
30	
35	

5		gcggcttccaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagctttatcgaggac ctgctgttcaacaaggtagacctggccgatccggcttcatcaagcagtagtgccgattgcctgggc gacatcgagccaggacctgatctgcgccagaagtttaattggcctgaccgtgctgccaccctg ctgacagatgagatgatgcacagtacacaagcgcctgctggccggcaccatcacatccggatg gaccttcggcgcaggagccgcctccagatccccttgccatgcagatggcctataggttcaacgg catcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgc catcggcaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgcctgggcaagctccaggatgtgg tgaatcagaacgcccaggccctgaataccctggtagagcagctgagcagcaacttcggcgccatc tctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccggcaggcagaggtgcagatcgacc ggctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc cgagatcagggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctgggccaagtct aagagagtggacttttggcaagggtatcacctgatgtcctccctcagctgtccccacacggcg tggtgtttctgcacgtgacctacgtgcccgccaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggcccactttccaaggaggcgctgttcgtgtccaacggcacccactggttgt gacacagcgcaattttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtggctcatcggtcatcgtgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagatttcaagaatcacacctcccctgacgtggatctgggcgacatcag cggcatcaatgcctccgtgggtgaacatccagaaggagatcgaccgcctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtagcatcaagtggccc tggtacatctggctgggcttcatcgccggcctgatgccatcgtgatggtagcatcatgctgtgctg tatgacatcctgctgttcttgctgaagggtgctgtgtagctgtggctcctgctgtaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacacctaa
10		
15		
20	ID de SEC NO: 36 Secuencia proteica de S-(deg-RBD-801) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C- terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRFTLLKYNENGTTDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPAEAIVRFPQITNLCPFGEVFQATRF ASVYAWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLND LCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDFTGC VIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTTSV DCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFQFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFN KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDPPPEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSEFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFPREGVVFVSNTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYQIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLLKGVKLHYT
25		
30		
35		

5	ID de SEC NO: 37 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg-RBD-1194) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo 5' al extremo 3')	atgttcgtcttctggtctctgctgcctctggtctctcacagtgcgtcaatctgacaactcggactcag ctgccacctgcttataactaatgcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaaggtgtttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaacgtgacctggtccacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaagcgggttcgacaatcccgtgctgcttttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaaggaacatcatcagaggctggatctttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaacaatgccaccaacgtggtcatcaagggtgtgcgagtccagttttgt aatgatcccttctgggctgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcggagttagag tgtattctagcgccaacaactgcacatttgagtacgtgagccagcctttctgatggacctggagggg caagcagggcaatttcaagaacctgagggaggtcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaaatct actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggcttcagcgcctggagccc ctgggtggatctgctatcggcatcaacatcacccgggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactccttagcggatggaccgcccggcgtgccgctactatgtgggctac ctccagccccggaccttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggacccccctgagcgagacaaagtgtactgaagtcctttaccgtggagaaggcgatcta tcagacatccaatttcaggggtcagccagccgagggcgatcgtgcgcttctgaaatcacaaactg tgccatttggcgagggtgttcgaggaacccgcttcgccagcgtgtacgccttggaaataggaagcg gatcagcaactgcgtggccgactatagcgtgctgtacaactccgcttcttcagcacctttaagtgt atggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgtttaccaacgtctacgcgattcttctgtagca ggggcgacgagggtgcgcgagatgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattata agctgccagacgatttcaccggctgctgtagcgcctggaacagcaacaatctggattccaaagtgg gcggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagaggacat ctctacagaaatctaccaggccggcagcacccttgcaatggcgtggagggtttaaactgttatttc cactccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttaccgctgggtgtgc tgagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgtgcggccccaaagaagtcaccaatctggtga agaacaagtgcgtgaacttcaactcaacggcctgaccggcacaggcgctgctgaccgagtccaac aagaagttcctgccatttcagcagttcggcagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcga cccacagacctggagatctggacatcacacctgcttcttcggcggcgtagcgtgtacacacc cggcaccaataacaagcaaccagggtggcgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtgccg tggtctccacgccgatcagctgacccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttc agacaagagccggatgctgtatcgagcagagcacgtgaacaattcctatgagtgcgacatcca atcggcgcggcatctgtgctcttaccagaccagacaaactctccagaagagcccggagcgt ggcctcccagctatcatcgctataccatgtccctgggcggcagagaacagcgtggcctacttaac aatagcatcgcatccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccatga ccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgatttaccgagtgagcaacctgtgctc cagtacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccagggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gcggcttcaattttccagatcctgcctgatccatccaagccttctaagcggagcttatcgaggacc tgctgttcaacaaggtgaccttggcggatgccggcttcatcaagcagtatggcgattgctgggcg acatcgagccaggacatgatcgcgccagaagttaatggcctgacctgtgctgccaccctgc tgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgcctgctggccggcaccatcacatccggatgg accttggcgcaggagccgcctccagatcccccttggcatgagatggcctataggttcaacggc atcggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgatcgcaatcagtttaactccgcc atcggaagatccaggacagcctgtctctacagccagcgcctgggcaagctccaggatgtggt gaatcagaacgccaggccctgaatacctggtgaagcagctgagcagcaacttcggcgccatct ctagcgtgctgaatgacatctgagccggctggacccgggagggcagaggtgcagatcgaccg gctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcagggccg gagatcagggccagcgcgaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctggccagctta agagagtggactttgtggcaagggtatcacctgatgtccttccctcagctgccccacacggcgt ggtgtttctgcacgtgacctacgtgccgcccaggagaagaacttcaccacagccccctgccatctg ccacgatggcaaggccccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactgggtgt gacacagcgaattttacagccccagatcatcaccacagacaacaccttctgtgagcggcgaact gtgacgtgggtcatcggtcatgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt
10		
15		
20		
25		
30		
35		

		taaggaggagctggataagatttcaagaatcacacctcccctgacgtggatctggcgacatcag cggcatcaatgctccgtggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtgctaaga atctgcaggagagcctgatcgacctcaggagctgggcaagtatgagcagatcatcaagtgcccc tggatcatctggctgggcttcacgccggcctgatgccatcgtgatggtgacctcatgctgtgctg tatgacatcctgctgttcttgctgaagggtgctgtagctgtggctcctgctgtaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacacctaa
5	ID de SEC NO: 38 Secuencia proteica de S-(deg-RBD- 1194) para la cepa S- 2P de Wuhan (desde el extremo N-terminal hasta el extremo C- terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSL LIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGW TAG AAAYYVG YLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPAEAIVRFPQITNLC PFGEVFQATRF ASVYAWNRRKRISNCVADYSVL YNSASFSTFKCYGVSP TKLND LCFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGC VIAWNSNNLDSKVGGNYNYL YRLFRKSNLKP FERDISTEIYQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTG SNVFQTRA GCLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSV DCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFN KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLP LLTD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLD PPEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFPREGVFVSNGTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLQESLIDLQELGKYEYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCC SCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPV LKGVKLHYT
10		
15		
20		
25	ID de SEC NO: 39 Secuencia de ácido nucleico de S-(deg- RBD-122-165-234) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo 5' hasta el extremo 3').	atgttcgtcttctggtcctgctgcctctggtcctcctcacagtgcgtcaatctgacaactcgactcag ctgccacctgcttataactaatgcttcaccagaggcgtgtactatcctgacaagggtgttagaagctcc gtgctgcactctacacaggatctgtttctgccattcttagcaactgacgtggttcacgccatccac gtgagcggcaccaatggcacaaagcgggtcgacaatcccgtgctgccttttaacgatggcgtgtact tcgctctaccgagaagagcaacatcatcagaggctggatcttggcaccacactggactccaaga cacagtctctgctgatcgtgaaccaagccaccaactggtcatcaagggtgtgcgagtccagtttgt aatgatcccttctgggcgtgtactatcacaagaacaataagagctggatggagtcagagtttagag tgtattctagcgcaaccagtgcatttgagtacgtgagccagccttctgatggacctggagggg caagcagggcaatttcaagaacctgagggagttcgtgttaagaatatcgacggctacttcaaactct actctaagcacacccccatcaacctgggtgcgcgacctgcctcagggttcagcgccctggagccc ctgggtgatctgcctatcgcatccagatcacccggttcagacactgctggccctgcacagaagct acctgacacccggcgactccttagcggatggaccgccggcgtgccgctactatgtgggtac ctccagccccggacttctgctgaagtacaacgagaatggcaccatcacagacgcagtggttg cgccctggacccccctgagcgagacaaggtgtactgaagtcctttaccgtggagaagggcatcta tcagacatccaatttcagggtgcagccagccgaggcgtgctgcgttctcctgaaatcacaaactg tgccatttggcgagggtgttcgaggcaaccgccttcgccagcgtgtacgcctggaataggaagcg
30		
35		

5		gatcagcaactgctggccgactatagcgtgctgtacaactccgctctttcagcacctttaagtgt atggcgtgtccccacaaagctgaatgacctgtgctttaccaacgtctacgccgattcttcgtgatca ggggcgacgaggtgcgccagatgccccggccagacaggcaagatcgagactacaattata agctgccagacgatttcaccggctgctgctgacgctggaacagcaacaatctggattccaaagtg gctggcaactacaattatctgtaccggctgttagaaagagcaatctgaagcccttcgagaggacat ctctacagaaatctaccaggccggcagcacccttgcaatggcgtggagggtttaactgttattcc cactccagtcctacggcttcagcccacaaacggcgtgggctatcagccttacgcgtgggtgctgc tgagctttgagctgctgcacgccccagcaacagtgctgggccccagaagtcaccaatctggga agaacaagtgcgtgaactcaactcaacggcctgaccggcacaggcgtgctgaccgagtcacaac aagaagttcctgccatttcagcaggtcgccagggacatcgagataccacagacgccgtgcgcga cccacagaccctggagatcctggacatcacaccctgctcttcggcggcgtgagcgtgatcacacc cggcaccaatacaagcaaccagggtgccgtgctgtatcaggacgtgaattgtaccgaggtccccg tggctatccacgccgatcagtgaccccaacatggcgggtgtacagcaccggctccaacgtcttc agacaagagccggatgctgacggagcagagcacgtgaacaattcctatgagtcgacatcca atcgggcgccggcatctgtgctcttaccagaccagacaaactctccagaagagccggagcgt ggcctcccagtcctatcatcgcttataccatgtccctggggcgccgagaaacagcgtggcctacttaac aatagcatcgccatcccaaccaacttcacaatctctgtgaccacagagatcctgcccgtgtccatga ccaagacatctgtggactgcacaatgtatatctgtggcgattctaccgagtgagcaacctgtgctc cagtacggcagctttgtaccagctgaatagagccctgacaggcatcgccgtggagcaggataa gaacacacaggaggtgttcgccaggtgaagcaaatctacaagacccccctatcaaggactttg gctgttcaacaaggtgacctggccgatgccggcttcaagcagtgatggcgattgctggggcg acatcgacggcaggacgtgatcgcccgagaagttaatggcctgaccgtgctgccaccctgc tgacagatgagatgatcgacagtacacaagcgccctgctggccggcaccatcacatccggatgg accttcggcgagggagccgcccctccagatcccccttggcatgagatggcctataggttcaacggc atcgggcgtgaccagaatgtgctgtacgagaaccagaagctgacgccaatcagtttaactccgcc atcggaagatccaggacagcctgtcctctacagccagcgccctgggcaagctccaggatgtggt gaatcagaacgccaggccctgaataccctgggaagcagctgagcagcaacttcggcgccatct ctagcgtgctgaatgacatcctgagccggctggacccgggagggcagaggtgacagatcgaccg gctgatcaccggccggctccagagcctccagacctatgtgacacagcagctgatcaggggccgc gagatcaggggccagcgccaatctggcagcaaccaagatgtccgagtgctgctggccagtgta agagagtgacttttgggcaagggtatcacctgatgtccttcctcagtcgtccccacacggcgt ggtgtttctgcacgtgacctacgtgcccgcccaggagaagaacttcaccacagcccctgccatctg ccacgatggcaaggcccactttccaaggaggggcgtgttcgtgtccaacggcaccactggtttgt gacacagcgcaatttctacgagccccagatcatcaccacagacaacaccttcgtgagcggcaact gtgacgtggctatcggtatcgaacaataccgtgtatgatccactccagcccagctggacagctt taaggaggagctggataagtattcaagaatcacacctcccctgacgtggatctggcgacatcag cggcatcaatgctcctggtgaacatccagaaggagatcgaccgctgaacgaggtggctaaga atctgaacgagagcctgatcgacctccaggagctgggcaagtatgagcagtacatcaagtggccc tggatcatctggctgggttcatcgccggcctgatgccatcgtgatggtagcatcatgctgtgctg tatgacatcctgctgttctgctgaagggtgctgtgtagctgtggcctcctgctgtaagttgacgagga tgactctgaacctgtgctgaagggtgctgaagctgcattacaccta
10		
15		
20		
25		
30	ID de SEC NO: 40 Secuencia proteica de S-(deg-RBD-122- 165-234) para la cepa S-2P de Wuhan (desde el extremo N- terminal hasta el extremo C-terminal)	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLD SKTQSL L I V N Q A T N V I K V C EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANQCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLP I G I Q I T R F Q T L L A L H R S Y L T P G D S S S G W T A G AAAYYVG Y L Q P R T F L L K Y N E N G T I T D A V D C A L D P L S E T K C T L KSFTVEKGIYQTSNFRVQPAEAIVRFPQITNLC PFGEVFQATRF ASVYAWNKRKISNCVADYSVL Y N S A S F S T F K C Y G V S P T K L N D LCFTNVYADSFVIRGDEV R Q I A P G Q T G K I A D Y N Y K L P D D F T G C
35		

5		VIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIIYQA GSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELL HAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFL PFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTS NQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRA GCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQS IIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTTSV DCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQ EVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFN KVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLTD EMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDPPPEAEVQIDRLI TGRQLSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAIC HDGKAHFREGVVFVSNGTHWFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEYQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
15	ID de SEC NO: 41	TESIVRFPNITNL
	ID de SEC NO: 42	NITNLCPFGEVFNATR
	ID de SEC NO: 43	LYNSASFSTFK
	ID de SEC NO: 44	LDSKVGGNYN
	ID de SEC NO: 45	KSNLKPFERDIST
	ID de SEC NO: 46	KPFERDISTEIIYQAG
	ID de SEC NO: 47	GPKKSTNLVKNKC
20	ID de SEC NO: 48	NCDVVIGIV[N]NTVY
	ID de SEC NO: 49	PELDSFKEELDKYFK[N]HTS
	ID de SEC NO: 50	VNIQKEIDRLNEVA
	ID de SEC NO: 51	NL[N]ESLIDLQ
	ID de SEC NO: 52	LGKYEYQYIKWP
25	ID de SEC NO: 53 Delta: Secuencia de la proteína Espícula de la cepa Delta del SARS-CoV-2	MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTNGTTRFDNPVLPFN DGVYFASTKSNIRGWIFGTTLDSKTQSLNIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPF LMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQ GFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGDSGSSGWTAGA AAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKS FTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASV YAWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPKTLNDLCFT NVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQTGKIADYNYKLPPDFTGCVIAW NSNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIIYQAGSKP CNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAP ATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQ QFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQ VAVLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGC LIGAEHVNNSYECDIPIGAGICASYQTQTNSRRRARSVASQSIIA YTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSMKTTSVDCT MYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVF AQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT
30		
35		

5		LADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDEMI AQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVT QNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQN AQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVEAEVQIDRLITG RLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDF CGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNTTAPAICHD GKAHFPREGVVFVSNGTHWFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCD VVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGDIG INASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPW YIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCKFDE DDSEPVLKGVKLHYT
10	ID de SEC NO: 54 WH: Secuencia de la proteína Espícula de la cepa SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1	MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVF RSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFN DGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQ PFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLP QGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAG AAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTL KSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFA SVYAWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDL CFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCV IAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEYQAG STPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLH APATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLP FQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSN QVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAG CLIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSII AYTMSLGAENSVAYSNNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVD CTMYICGDSTECNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQE VFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNK VTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDE MIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIG VTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVVN QNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDKVEAEVQIDRLI TGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRV DFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNTTAPAIC HDGKAHFPREGVVFVSNGTHWFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGN CDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVDLGD ISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKW PWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCCCLKGCCSCGSCCK FDEDDSEPVLKGVKLHYT
30	ID de SEC NO: 55 RBM-001	VNLRTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFF SNVTWFHAIHVSNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASIEKSNIIRG WIFGTTLDSTQSLIVNNATNVVIKVC EFQFCNDPFLDVYYH KNNKSWMESGVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNL REFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINI TRFQTLALHRSYLTGPDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLL KYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRV QPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRRKRISNCVAD YSVLVNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNY NYRYRLFRKSNLKPFERDISTEYQAGSKPCNGVEGFNCYFPLQ
35		

5		SYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVK NKC VN FN FNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVR DPQTEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQGVNCTEVP VAIHADQLTPTWRVYSTG SNVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYECDI PIGAGICASYQTQTNSRGSAGSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYS NNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKD FGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCL GDIAARDLICAQKFNGLTVLPPLLTDemiaQYTSALLAGTITSG WTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQF NSAIGKIQDSLSTASALGKLQNVVNQNAQALNTLVKQLSSNF GAISSVLNDILSRDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRA AEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLSMFPQSAP HGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHGDKAHFPREGVVFVSNG THWFTVQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQP ELDSFKEELDKYFKNHTSPD VDLGDISGINASVVNIQKEIDRLN EVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPLVPRGSPGSGYIPEAPRD GQAYVRKDGEWVLLSTFLG
15	ID de SEC NO: 56 Proteína Smg	MKVKLLVLLCTFTATYAGTQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGV YYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRF DNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLIVNNA TNVVIKVCEFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANN CTFEYVSQPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHT PINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLALHRSYLT PGD SSSGWTAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDP LSETKCTLKSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGE VFNATRFASVYAWNRRKRISNCVADYSVLVNSASFSTFKCYGV SPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPGQTGKIADYNYKL PDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDI STEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVV VLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC VN FN FNGLTGTGVL ESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTEILDITPCSFGGVSVI TPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGS NVFQTRAGCLIGAEHVNNSEYECDIPIGAGICASYQTQTNSPGSA GSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNIAIPTNFTISVTTEILPV MTKTSVDCTMYICGDSTEC SNLL LQYGSFCTQLNRALTGIAVE QDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFI EDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLTVL PPLLTDemiaQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAY RFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKL QDVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDPPEAEV QIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLG QSKRVDFCGKGYHLSMFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTT APAICHGDKAHFPREGVVFVSNGTHWFTVQRNFYEPQIITDNT FVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPD VDLGDIGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYE QDIRSLVPRGSPGSGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGH HHHHH
35	ID de SEC NO: 57	QCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFL PFFSNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSN IIRGWIFGTTLDSKTQSLIVNNA TNVVIKVCEFCNDPFLGV YYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEGKQG

5		NFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVD LPIGINITRFQTLALHRSYLTTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQP RTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLKSFTVEKGIYQTS NFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISN CVADYSVLNSASFSTFKCYGVSP TKLNDLCFTNVYADSFVIR GDEV RQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKV GGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEIQAGSTPCNGVEGFNC YFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVL SFELLHAPATVCGPKKST NLVKNKCVNFNENGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTD AVRDPQTLEILDITPCSFGGVS VITPGTNTSNQVAVLYQDVNCT EVPVAIHADQLTPTWRVYSTG SNVFQTRAGCLIGAEHVNSY ECDIPIGAGICASYQTQTNSPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSV AYSNNIAIPTNFTISVTTEILPVSM TKTSVDCTMYICGDSTEC NLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPP IKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGFIKQYG DCLGDIAARDLICAQKFENGLTVLPPLL TDEMIAQYTSALLAGTI TSGWTFGAGAALQIPFAMQMA YRFNGIGVTQNVLYENQKLIA NQFNSAIGKIQDSL SSTA SALGKLQDVVNQNAQALNTLVKQLS SNFGAISSVLNDILSR LDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQ LIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLMSPF QSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICH DGKAHFREGVF VSNGTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVY DPLQPELDSFKEELD KYFKNHTSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESL IDLQELGKYEQY
	No. SEQ ID: 58 E1	SSANNCTFEYVSQ
	ID de SEC NO: 59 E2	TESIVRFPNITNL
20	ID de SEC NO: 60 E3	KPFERDISTEIQAG
	ID de SEC NO: 61 E4	GPKKSTNLVKNKC
	ID de SEC NO: 62 E5	TEVPVAIHADQ
25	ID de SEC NO: 63 E6	RVYSTG SNVFQTR
	ID de SEC NO: 64 E7	RRARSVASQS
	ID de SEC NO: 65 E8	DPSKPSKRSF
	ID de SEC NO: 66 E9	FIKQYGDCLGDI
30	ID de SEC NO: 67 E10	ENQKLIANQFNS
	ID de SEC NO: 68 E11	GKIQDSL SSTA
	ID de SEC NO: 69 E12	NCDVVIGIVNNTVY
	ID de SEC NO: 70 E13	PELDSFKEELDKYFKNHTS
35	ID de SEC NO: 71	TSPDVDLGDISGINA

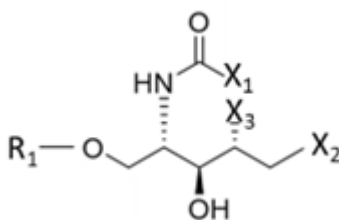
E14	
ID de SEC NO: 72 E15	VNIQKEIDRLNEVA
ID de SEC NO: 73 E16	NLNESLIDLQ
ID de SEC NO: 74 E17	LGKYEQYIKWP

5

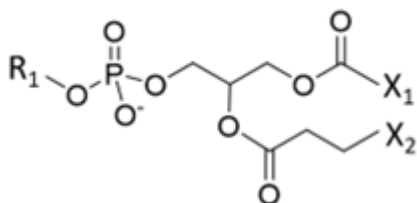
REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende una nanopartícula lipídica y un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde la nanopartícula lipídica está formada por una pluralidad de componentes lipídicos;

en donde la pluralidad de componentes lipídicos comprende un compuesto bifuncional que comprende:



Fórmula 1; o



Fórmula 2;

en donde R₁ comprende un grupo glicosilo sustituido o no sustituido;

en donde X₁ y X₂ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃₀, alquenilo C₁₋₃₀, alquinilo C₁₋₃₀, arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o

-(CH₂)_nX₄, n es 0 a 30, y X₄ es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X₄ es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos; y

en donde X₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo;

en donde la nanopartícula lipídica encapsula una carga útil que codifica una proteína de espícula del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus), en donde la proteína de espícula tiene un perfil de glucanos reducido y/o eliminado.

2. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde la proteína de espícula comprende una sustitución de aminoácidos de asparagina (N) por glutamina (Q) en sequones de glucosilación enlazados a N (N-X-S/T), en donde X es cualquier residuo de aminoácido excepto prolina, y S/T denota un residuo de serina o treonina.

3. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde la proteína de espícula

comprende una delección o adición de aminoácidos en sequones de glucosilación enlazados a N (N-X-S/T) para eliminar sequones de glucanos enlazados a N.

4. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde la proteína de espícula comprende una sustitución de aminoácidos de S/T por alanina (A) en los sitios de glucosilación enlazados a O para eliminar los sitios de glucosilación enlazados a O.

5. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 2, 16, 18 o 20, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 2, 16, 18 o 20; o

la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 1, 15, 17 o 19, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 1, 15, 17 o 19, respectivamente.

6. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 4, 22, 24 o 26, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 4, 22, 24 o 26, y en donde la proteína de espícula comprende un dominio de unión al receptor (RBD) que carece de al menos un sitio de glucosilación; o

la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 3, 21, 23 o 25, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 3, 21, 23 o 25, respectivamente.

7. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 6, 28, 30 o 32, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 6, 28, 30 o 32, y en donde la proteína de espícula comprende una subunidad S2 que carece de al menos un sitio de glucosilación; o

la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 5, 27, 29 o 31, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80%

de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 5, 27, 29 o 31, respectivamente.

8. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde

la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 8 o 34, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 8 o 34, y en donde la proteína de espícula comprende una subunidad S2 que comprende un único sitio de glucosilación en N1194; o

la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 7 o 33, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 7 o 33, respectivamente.

9. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde

la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 10 o 36, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 10 o 36, y en donde la proteína de espícula comprende un dominio de unión al receptor (RBD) que carece de al menos un sitio de glucosilación y una sustitución de aminoácidos de N801Q; o

la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 9 o 35, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 9 o 35, respectivamente.

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde

la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 12 o 38, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 12 o 38, y en donde la proteína de espícula comprende un dominio de unión al receptor (RBD) que carece de al menos un sitio de glucosilación y una sustitución de aminoácidos de N1194Q; o

la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 11 o 37, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 11 o 37, respectivamente.

11. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde

la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC

NO: 14 o 40, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 14 o 40, y en donde la proteína de espícula comprende un dominio de unión al receptor (RBD) que carece de al menos un sitio de glucosilación y una sustitución de aminoácidos de N122Q, N165Q, N234Q o una combinación de los mismos; o

la carga útil que codifica la proteína de espícula es un ARN que comprende una secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 13 o 39, respectivamente, o una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de nucleótidos establecida en ID de SEC NO: 13 o 39, respectivamente.

12. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde la carga útil codifica un péptido inmunogénico que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en: TESIVRFPNITNL (ID de SEC NO: 41), NITNLCPFGEVFNATR (ID de SEC NO: 42), LYNSASFSTFK (ID de SEC NO: 43), LDSKVGGNYN (ID de SEC NO: 44), KSNLKPFERDIST (ID de SEC NO: 45), KPFERDISTEIYQAG (ID de SEC NO: 46), GPKKSTNLVKNKC (ID de SEC NO: 47), NCDVVIGIVNNTVY (ID de SEC NO: 48), PELDSFKEELDKYFKNHTS (ID de SEC NO: 49), VNIQKEIDRLNEVA (ID de SEC NO: 50), NLNESLIDLQ (ID de SEC NO: 51) y LGKYEQYIKWP (ID de SEC NO: 52) o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con cualquiera de los ID de SEC NO: 41 a 52.

13. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde la proteína de espícula comprende una secuencia de aminoácidos establecida en ID de SEC NO: 53, 54, 55, 56 o 57, o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85% u 80% de identidad con la secuencia de aminoácidos de ID de SEC NO: 53, 54, 55, 56 o 57.

14. La formulación farmacéutica de la reivindicación **13**, en donde la carga útil codifica un péptido inmunogénico que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de un grupo que consiste en:

ID de SEC NO: SSANNCTFEYVSQ;

58 -

ID de SEC NO: TESIVRFPNITNL;

59 -

ID de SEC NO: KPFERDISTEIYQAG;

60 -

ID de SEC NO: GPKKSTNLVKNKC;

61 -

	ID de SEC NO: TEVPVAIHADQ;
	62 -
	ID de SEC NO: RVYSTGGSNVFQTR;
	63 -
5	ID de SEC NO: RRARSVASQS;
	64 -
	ID de SEC NO: DPSKPSKRSE;
	65 -
10	ID de SEC NO: FIKQYGDCLGDI;
	66 -
	ID de SEC NO: ENQKLIANQFNS;
	67 -
	ID de SEC NO: GKIQDSLSTA;
	68 -
15	ID de SEC NO: NCDVVIGIVNNTVY;
	69 -
	ID de SEC NO: PELDSFKEELDKYFKNHTS;
	70 -
	ID de SEC NO: TSPDVDLGDIGINA;
20	71 -
	ID de SEC NO: VNIQKEIDRLNEVA;
	72 -
	ID de SEC NO: NLNESLIDLQ; y
	73 -
25	ID de SEC NO: LGKYEQYIKWP;
	74 -

o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 99%, 98%, 97%, 96%, 95% o 90% de identidad con cualquiera de los ID de SEC NO: 58 a 74

30 **15.** La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde R_1 comprende una fórmula de R_2-R_A , en donde R_2 es el grupo glicosilo sustituido o no sustituido, y R_A es un grupo de fijación, y en donde el grupo de fijación comprende un arilo, un alquilo, una amida, una alquilamida, una versión sustituida de los mismos, una combinación de los mismos o un enlace covalente.

35 **16.** La formulación farmacéutica de la reivindicación **15**, en donde R_A comprende un arilo que tiene de 1 a 3 sustituyentes, en donde el sustituyente es un alquilo C_{1-6} , un haluro o un haluro

de alquilo C₁₋₆.

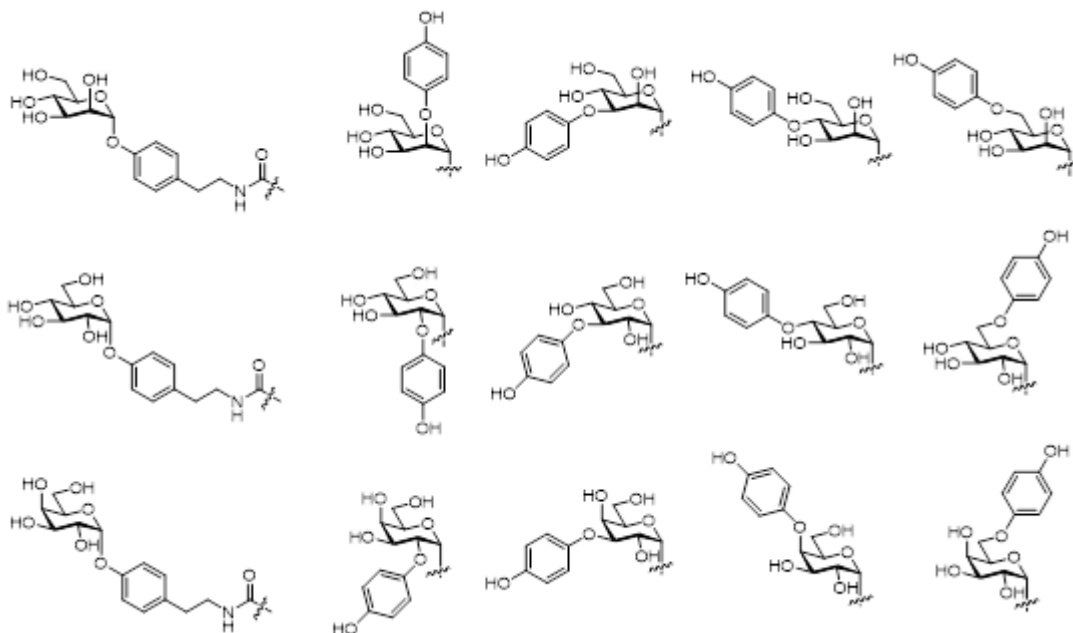
17. La formulación farmacéutica de la reivindicación **16**, en donde R_A comprende además una porción de polietilenglicol (PEG) que tiene 2 a 72 subunidades (OCH₂CH₂).

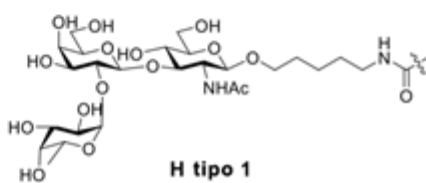
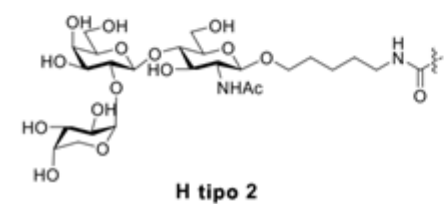
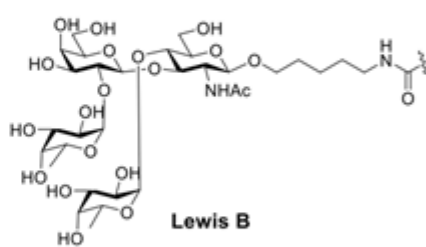
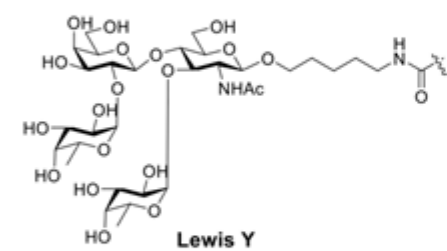
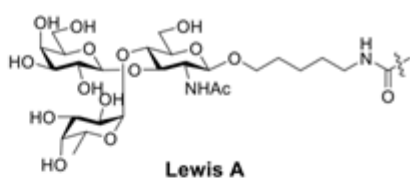
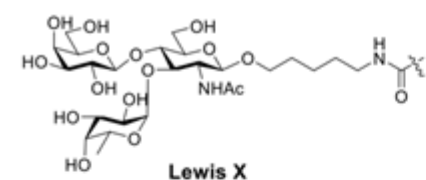
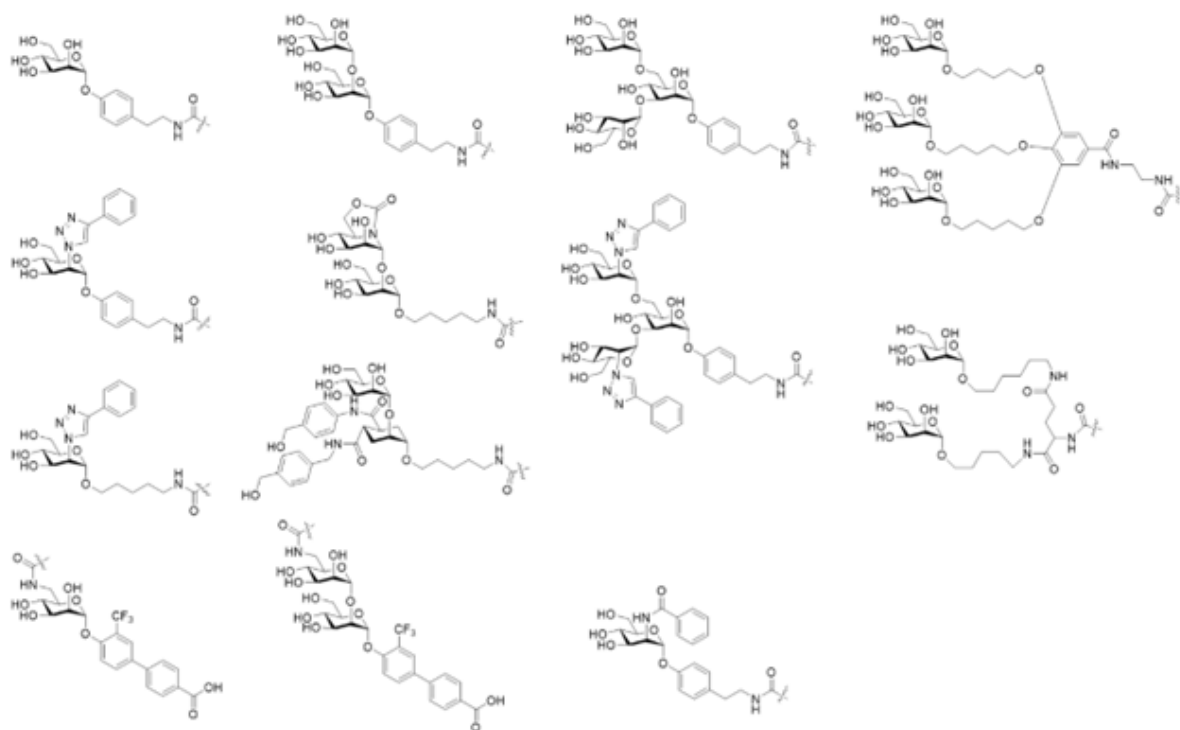
18. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde el grupo glicosilo comprende manósido, fucósido o una combinación de los mismos.

19. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde el grupo glicosilo comprende un monomanosido, un dimanosido o un trimanosido.

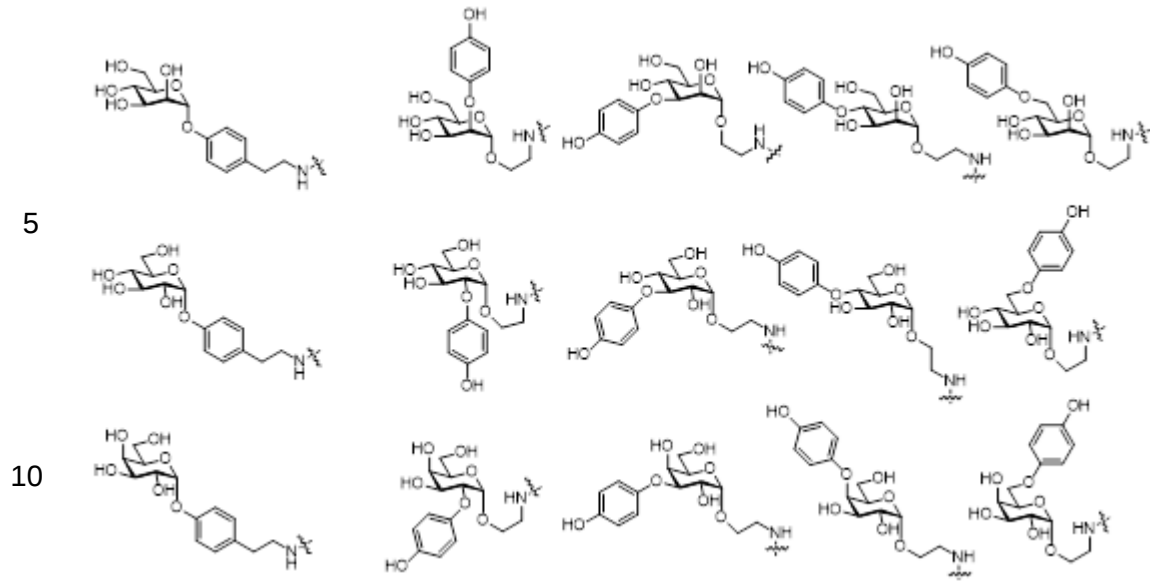
20. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde R₁ es un grupo glicosilo sustituido, en donde el grupo glicosilo comprende 1 a 6 sustituyentes, en donde el sustituyente es alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, halógeno, haluro de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amina, nitro, alquilamina C₁₋₆, amida, azido, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, sulfito o una versión sustituida de los mismos, o una combinación de los mismos.

21. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en:

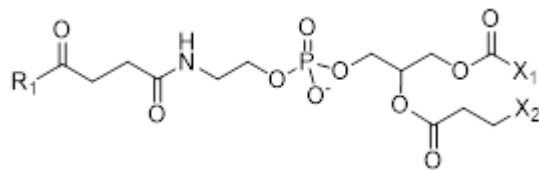




;

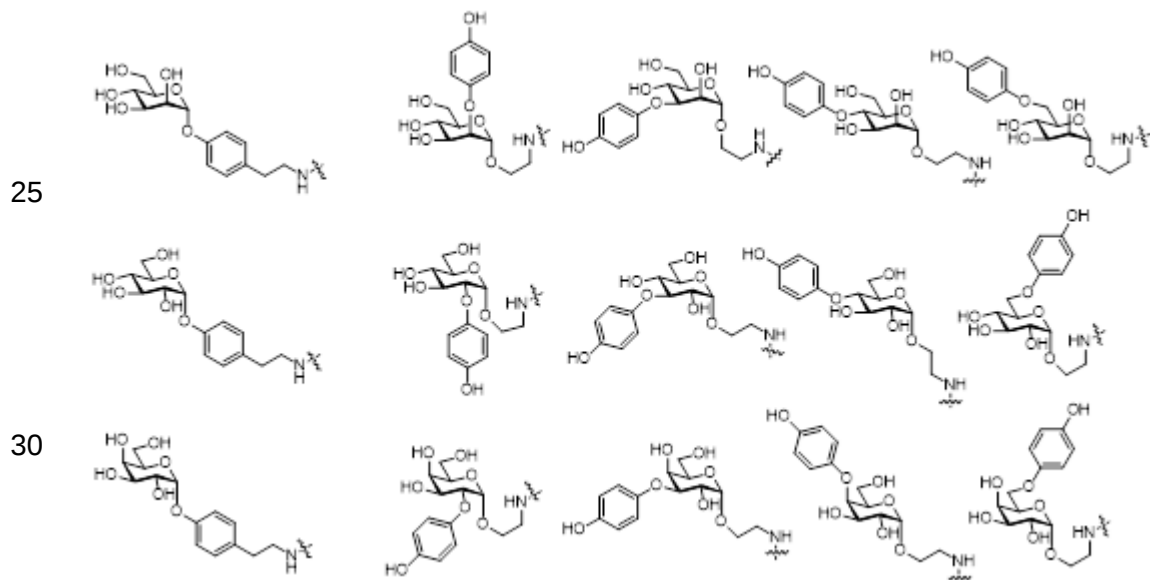


22. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la
Fórmula 3:



Fórmula 3; y

20 en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en:



23. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde al menos uno de X_1 y X_2
comprende una cadena de hidrocarburos saturados, que comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 11, 12, 13 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28 o 30 carbonos.

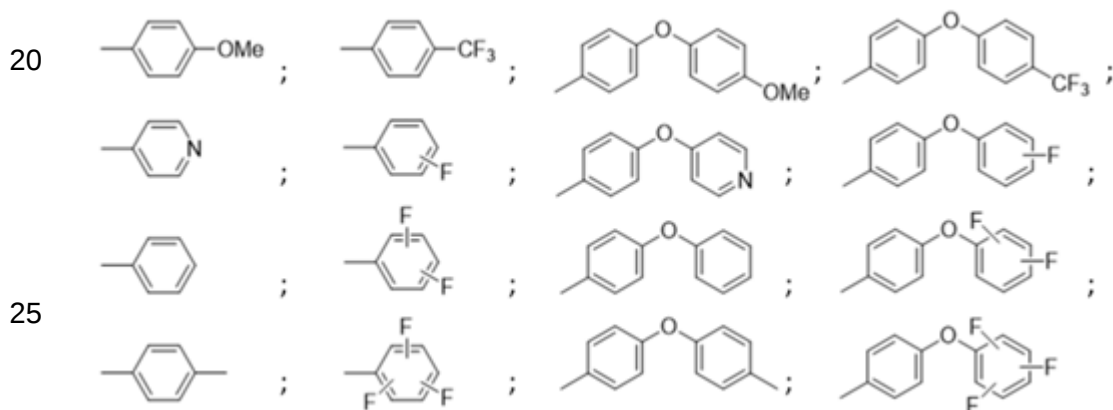
24. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde X_1 y X_2 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo C_{4-30} , alquenilo C_{4-30} , alquinilo C_{4-30} , arilo, ariloxi o una versión sustituida de los mismos, o

5 $-(CH_2)_nX_4$, n es 4 a 30, y X_4 es hidrógeno, arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o una versión sustituida de los mismos, siempre que cuando X_4 es un grupo heterocíclico, el grupo heterocíclico comprende 1 a 3 heteroátomos, seleccionados del grupo que consiste en O, S y N, o una combinación de los mismos.

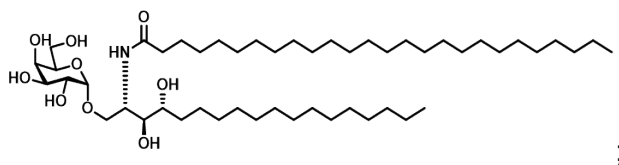
25. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde X_4 es un arilo, ariloxi, grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo o una combinación de los mismos, y en donde X_4 comprende 0 a 6 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo halógeno C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

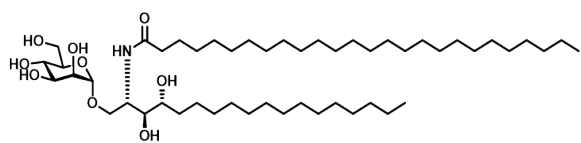
26. La formulación farmacéutica de la reivindicación **25**, en donde X_4 es $-R_3-O-R_4$, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente arilo, grupo heterocíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cada uno de los cuales comprende 0 a 6 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, alquilo C_{1-6} halógeno y alcoxi C_{1-6} .

27. La formulación farmacéutica de la reivindicación **1**, en donde X_4 se selecciona del grupo que consiste en:



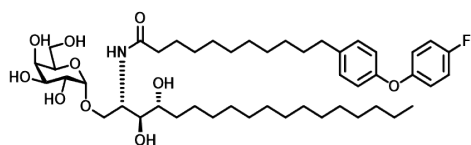
28. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **1** a **27**, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





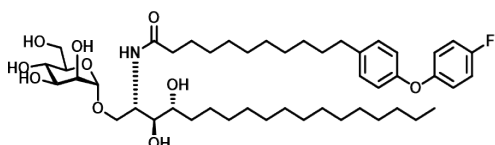
;

5



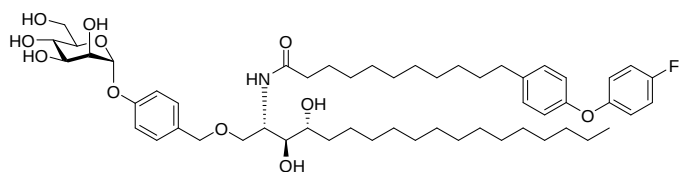
;

10



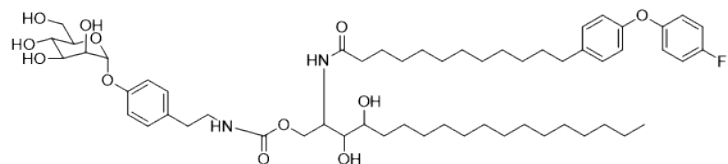
;

15



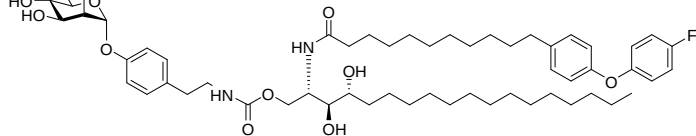
;

20



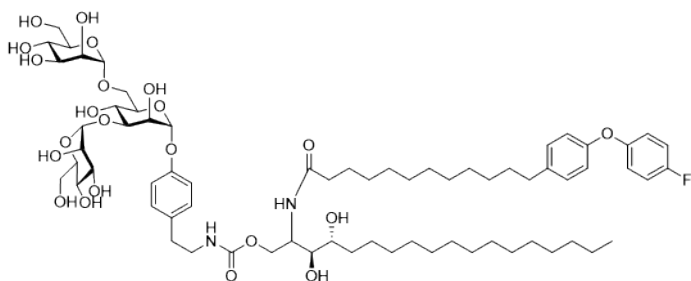
;

25



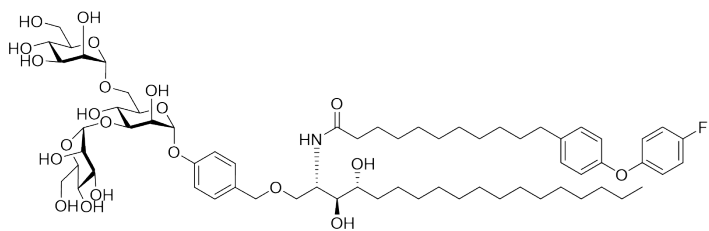
;

30

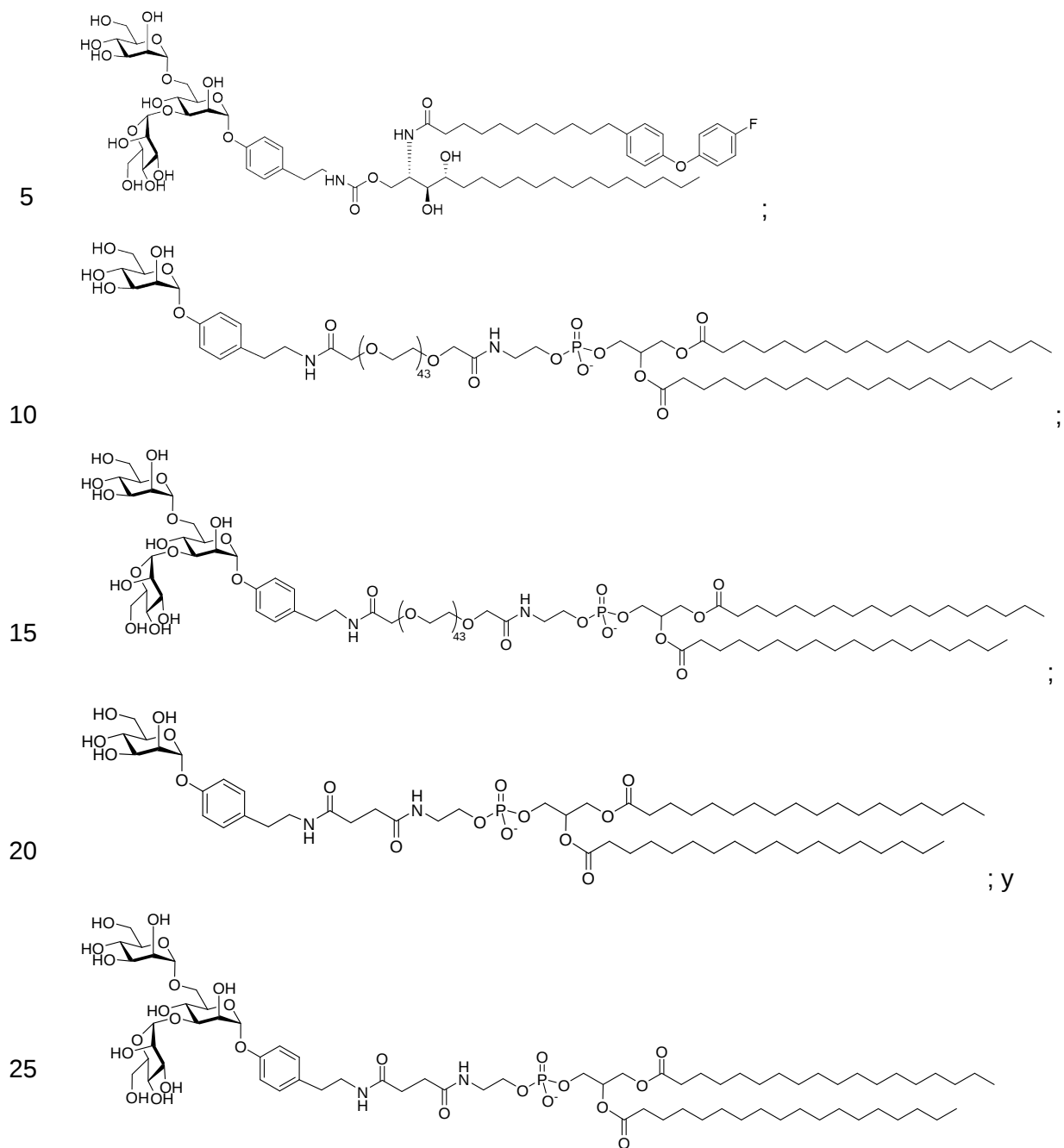


;

35



;



29. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el componente no es glucolípidio C34 ni α -galactosilceramida.

30. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el excipiente comprende un disolvente, un medio de dispersión, un diluyente, un dispersante, un auxiliar de suspensión, un agente tensoactivo, un agente isotónico, un agente espesante o emulsionante, un conservador, un polímero, un péptido, una proteína, una célula, una hialuronidasa o mezclas de los mismos.

31. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además un

adyuvante, en donde el adyuvante comprende C34, Gluco-C34, 7DW8-5, C17, C23, C30, α -galactosilceramida, sal de aluminio, escualeno, MF59 o QS-21. Otros ejemplos de adyuvantes en algunas vacunas que pueden utilizarse en la composición de la presente divulgación son hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, alumbre (sulfato de potasio y aluminio), sales mixtas de aluminio, 5 adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, AS03 (GlaxoSmithKline), MF59 (Seqirus) y CpG 1018 (Dynavax), o una combinación de los mismos.

10

15

20

25

30

35

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente divulgación proporciona compuestos novedosos, métodos y formulaciones de vacunas de ARNm dirigidas a células para la administración dirigida, tal como la administración a células dendríticas. El compuesto y la formulación proporcionados en este documento están
5 diseñados para tener una porción de direccionamiento configurada para proporcionar caracteres de administración selectiva específicos para las células dendríticas y una cola lipídica para incorporarse en la membrana bicapa de la nanopartícula lipídica formada.

10

15

20

25

30

35